Äthyl-phenyl-malonsäure-cis.trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid

Ein Modell

zum Nachweis der optischen Aktivität cis-trans-asymmetrischer Verbindungen in der Reihe der Cyclohexanderivate.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dieter Kirstein
aus Berlin

1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0043

thyl-phenyl-malonsäure-cis.trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid)

Ein Modell

zum Nachweis der optischen Aktivität cis-trans-asymmetrischer Verbindungen in der Reihe der Cyclohexanderivate.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dieter Kirstein
aus Berlin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Referent: Prof. Dr. R. Riemschneider

2. Referent: Prof. Dr. W. Lautsch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.6.1963
Tag der Promotion: 24. Juli 1963

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Riemschneider am Institut für Biochemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. R. Riemschneider, an dieser Stelle für das der Arbeit jederzeit entgegengebrachte grosse Interesse sowie für die Bereitstellung der notwendigen Mittel herzlich zu danken.

ATHYL-PHENYL-MALONSAURE-CIS.TRANS-BIS-(4-CARBATHOXYCYCLOHEXYLAMID)

Ein Modell

ZUM NACHWEIS DER OPTISCHEN AKTIVITAT CIS-TRANS-ASYMMETRISCHER VERBINDUNGEN IN DER REIHE DER CYCLOHEXANDERIVATE .

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung und Problemstellung 1

B. Allgemeiner Teil 6

I. Synthese 6

1) Darstellung des Halbchlorids der Äthyl-phenyl-malonsäure 6

a) Verseifung des Diäthylesters der Äthyl-phenyl-malonsäure zur freien Dicarbonsäure 7

b) Überführung der Äthyl-phenyl-malonsäure in ihr Halbchlorid 8

2) Darstellung von cis- und trans-4-Aminocyclohexan-carbonsäure-äthylester 10

a) Zur Darstellung der cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure 11

b) Veresterung von cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure 12

3) Stufenweise Umsetzung der Äthyl-phenyl-malonsäure mit Cyclohexylamin sowie cis- und trans-4-Aminocyclohexan-carbonsäure-äthylester 13

a) Darstellung von Äthyl-phenylmalonsäure-mono-cyclohexylamiden 13

b) Darstellung des Bis-(cis- und trans-4-carbäthoxycyclohexylamids), des cis-trans-Bis-(4-carbäthoxycyclohexylamids) und des Dicyclohexylamids der Äthyl-phenyl-malonsäure 16

4) Spaltung von racem. Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-cis-4-carbäthoxy-cyclohexylamid in optische Antipoden 21

5) Überführung der optischen Antipoden des Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamids) in das (+)- und (-)-cis-trans-Diamid sowie cis-cis-Diamid 22

Seite

II. Konformationsbetrachtungen 25

1) Zur Konformation der dargestellten cis- und trans-4-Carbäthoxy-cyclohexylamide 25

2) Zur Konformation der 4-Amino-cyclohexan-carbonsäuren 28

III. IR-Spektren und die Untersuchung des räumlichen Baues der synthetisierten isomeren 4-Carbäthoxycyclohexylamide 31

C. Zusammenfassung 39

D. Experimenteller Teil 41

Literaturverzeichnis 67

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Seit längerer Zeit werden in unserem Institut Arbeiten unternommen, den Nachweis optischer Aktivität an "cis-trans-asymmetrischen" Verbindungen [1] zu erbringen. Es handelt sich hierbei um Verbindungen, die durch Anwesenheit zweier geometrisch isomerer Substituenten an einem asymmetrischen C-Atom gekennzeichnet sind. Ein derartiger Verbindungstyp, in dem zwei der vier untereinander verschiedenen Substituenten im Verhältnis der cis-trans-Isomerie zueinander stehen, sei in der folgenden allgemeinen Formulierung veranschaulicht:

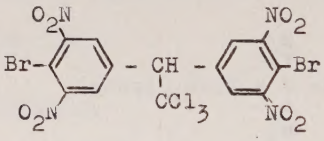
$$(\text{cis})R_1\text{-}(X)\text{-}\underset{\displaystyle R_3}{\overset{\displaystyle R_2}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}\text{-}(X)\text{-}R_1(\text{trans})$$

Da sich hiervon aufgrund unterschiedlicher sterischer Anordnung der Substituenten R_1 zwei Spiegelbilder konstruieren lassen, die nicht zur Deckung gebracht werden können, musste eine solche Verbindung in ihre Antipoden spaltbar sein.

Gegenstand vorliegender Arbeit sind die Synthese einer geeigneten Verbindung, die die genannten Merkmale beinhaltet, und der experimentelle Nachweis des Vorhandenseins ausreichender Molekülasymmetrie, die eine messbare optische Aktivität hervorruft. An den zu wählenden Vertreter des genannten Verbindungstyps ist zunächst die Bedingung seiner Konfigurationsstabilität selbst als auch an die der entsprechenden Vorstufen hinsichtlich einer Umlagerung bzw. Racemisierung zu knüpfen. Ferner sollten die geometrisch isomeren Liganden unter Aufrechterhaltung der freien Drehbarkeit der einzelnen Gruppen im Molekül dem Asymmetriezentrum möglichst nahe benachbart sein, einerseits um eine maximale Vicinalwirkung zu erzielen, zum anderen aber auch um präparativen Schwierigkeiten bei hinreichender

Molekülgrösse zu begegnen. Darüber hinaus war die Gegenwart einer basischen oder sauren Gruppe notwendig, die die Spaltung über ein diastereomeres Salzpaar erlaubte.

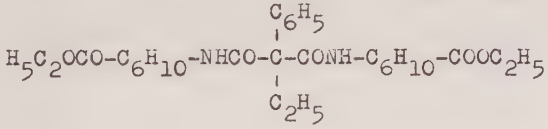
Als einen der möglichen Wege zum Aufbau einer Verbindung genannten Typs kommen die stufenweise Umsetzung einer entsprechend substituierten bifunktionellen Komponente (Aufhänger) mit geeigneten geometrisch isomeren Körpern als Anhänger in Betracht. Für den sogenannten Aufhänger bot sich die Verwendung eines Diamins, einer Dicarbonsäure, einer Dihydroxyverbindung oder etwa die einer ein bewegliches Halogenatom tragenden Verbindung, wie sie uns beispielsweise im Dibrom-tetranitro-DDT [2] begegnet, an.



Die an den Aufhänger zu stellende Forderung seiner partiellen Umsetzung mit dem Anhänger schränkte die Zahl der Möglichkeiten jedoch weiter ein. Da sich sowohl die Verwendung von Dihydroxyverbindungen zur Errichtung von Estergruppen wie auch die Umsetzung reaktionsfähiger Arylhalogenide mit Aminen als ungeeignet erwiesen haben [3], wählten wir als einen anderen der möglichen Wege die Verknüpfung von An- und Aufhänger über Amidbindungen. Hierbei steht sowohl die Möglichkeit der Umsetzung von entsprechenden Diaminen mit geometrisch isomeren Carbonsäurederivaten, als auch von entsprechenden Dicarbonsäurederivaten mit stereoisomeren Aminen zur Verfügung. Wir beschritten den zuletzt genannten Weg und setzten als Aufhänger Äthyl-phenyl-malonsäure ein. Den Ausgangspunkt unserer Überlegungen bildete dabei die Tatsache, dass sich aus Malonsäurederivaten in einigen Fällen deren Halbchloride darstellen lassen, womit die Voraussetzung der partiellen Verknüpfung mit dem Anhänger gegeben war. Gleichzeitig kamen wir hiermit den erwähnten Erfordernissen seitens des Aufhängers weitgehend entgegen.

Bezüglich der geometrisch isomeren Komponenten war es interessant, den Nachweis der cis-trans-Asymmetrie nicht nur anhand von Äthylenisomeren zu führen, sondern auch andere geometrisch isomere Verbindungen in die Untersuchung einzubeziehen, die die Kriterien der cis-trans-Isomerie aufweisen.

Unter Berücksichtigung der von uns auch in anderem Zusammenhang bearbeiteten Cyclohexansubstitutionsprodukte [4] verwendeten wir daher als Anhänger die cis- und trans-Formen der 4-Aminocyclohexancarbonsäure-(1), von denen sich, im Gegensatz zu den entsprechenden 1.2- und 1.3-Verbindungen, keine Spiegelbilder konstruieren lassen, die nicht zur Deckung gebracht werden können, und die daher keine optischen Antipoden besitzen. Da die cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure-(1) unter Retention ihrer Konfiguration acylierbar sind, war somit auch seitens des Anhängers den zu stellenden Anforderungen entsprochen, so dass, wie hier vorweggenommen sei, die Darstellung einer cis-trans-asymmetrischen Verbindung anhand der optischen Antipoden des Äthyl-phenyl-malonsäure-cis-trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamids) realisiert werden konnte.



Die Untersuchung der räumlichen Verhältnisse der um das zentrale C-Atom angeordneten Gruppen an Stuart-Modellen ergab eine ungehinderte freie Drehbarkeit und liess keine an sich denkbare Behinderung zwischen dem Phenyl- und Cyclohexanrest erkennen, wodurch die Ausschliesslichkeit des Asymmetriezentrums sichergestellt war. Die Konfigurationsstabilität war in zweierlei Hinsicht gewährleistet:

1. durch die Verwendung einer disubstituierten Malonsäure und der damit ausgeschalteten Möglichkeit einer Racemisierung,

2. durch die Wahl des 4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylesters als Aufhänger, bei dem eine Umlagerung eines seiner Substituen-

ten von der äquatorialen in die axiale Stellung oder umgekehrt unter den gegebenen Bedingungen auszuschliessen war.

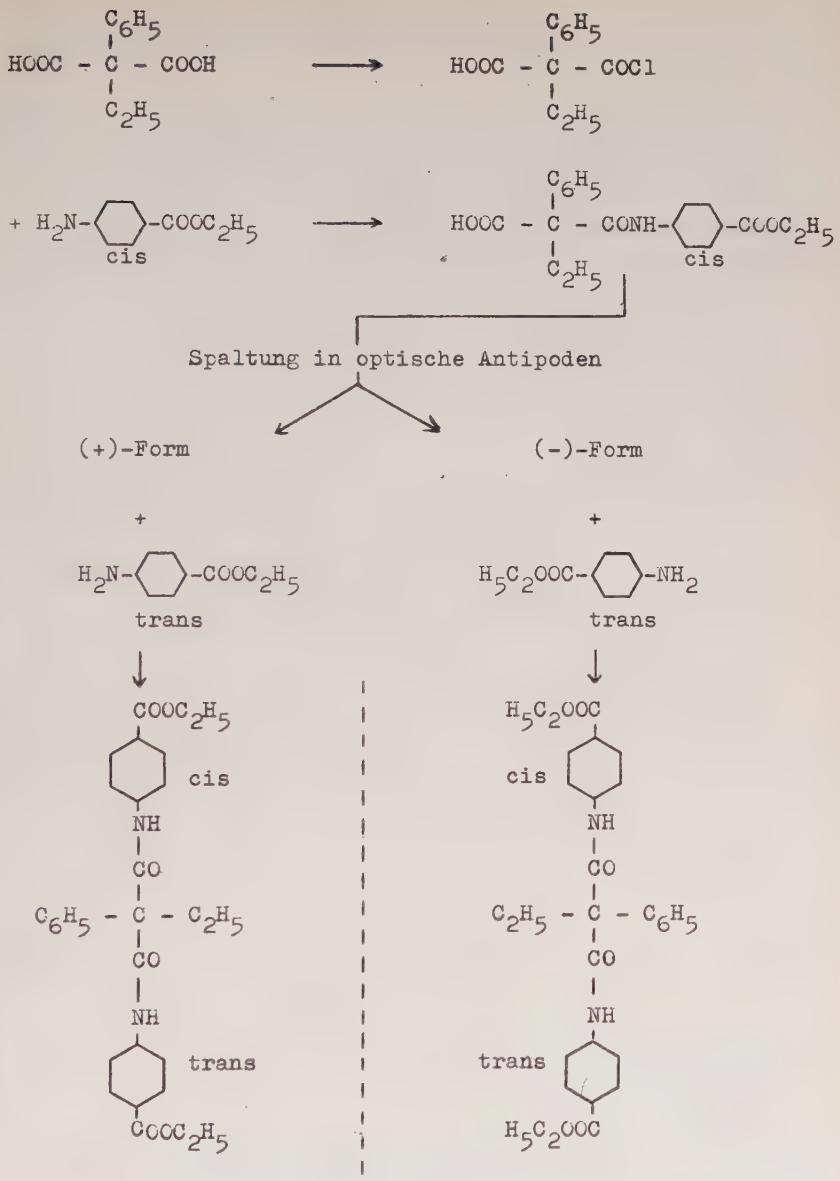
Synthese

Anhand der vorstehenden Betrachtungen zeichnete sich folgender Weg zur Synthese der von uns beabsichtigten Verbindung ab:

1.) Darstellung eines disubstituierten Malonsäurehalbchlorids;

2.) Ermittlung geeigneter Methoden bzw. Reaktionsbedingungen, zu dessen stufenweiser Überführung in das entsprechende Monoamid und das Diamid an Modellversuchen unter Verwendung von Cyclohexylamin;

3.) zur Gewinnung der optischen Antipoden des cis-trans-Diamids erschien es zweckmässig, die Spaltung nicht mit Hilfe der Carboxylgruppen der Cyclohexylaminreste, sondern bereits auf der Stufe des racem. Monoamids unter Benutzung der freien Carboxylgruppe des Malonsäurerestes durchzuführen. Wir gingen dabei vom cis-mono-carbäthoxycyclohexylamid aus. Die weitere Umsetzung der Antipoden mit dem isomeren 4-Aminocyclohexancarbonsäureester sollte dann zu den optischen Antipoden des cis-trans-Bis-(4-carbäthoxycyclohexylamids) führen, womit gleichzeitig der Beweis der relativen Konfiguration erbracht wäre. Im folgenden Schema sei der einzuschlagende Syntheseweg, bei dem wir als Dicarbonsäure Äthyl-phenyl-malonsäure verwendeten, skizziert:


HOOC - C(C6H5)(C2H5) - COOH
HOOC - C(C6H5)(C2H5) - COCl
+ H2N-C6H4-COOC2H5 (cis)
HOOC - C(C6H5)(C2H5) - CONH-C6H4-COOC2H5 (cis)
Spaltung in optische Antipoden
(+)-Form
(-)-Form
+ H2N-C6H4-COOC2H5 (trans)
+ H5C2OOC-C6H4-NH2 (trans)
C6H5 - C(C2H5) - CO - NH - C6H4 (cis) - COOC2H5
C2H5 - C(C6H5) - CO - NH - C6H4 (trans) - COOC2H5
H5C2OOC - C6H4 (cis) - NH - CO - C(C2H5) - C6H5
H5C2OOC - C6H4 (trans) - NH - CO - C(C6H5) - C2H5

B. ALLGEMEINER TEIL

I. Synthese

1) Darstellung des Halbchlorids der Äthyl-phenyl-malonsäure

Die in unserer Arbeit als geeigneter Aufhänger dienende Dicarbonsäure musste durch Substitution eines in ihr enthaltenen zentralen Kohlenstoffatoms mit zwei verschiedenen Resten ausgezeichnet sein und eine möglichst geringe Anzahl ungerader C-Glieder zwischen den Carboxylgruppen enthalten, um aufgrund des Entfernungssatzes einen weitgehenden Drehungsbeitrag der die Asymmetrie hervorrufenden cis-trans isomeren Substituienten(Anhänger)zu erzielen.

Die letztere Bedingung gewann in unserem Falle an Bedeutung, als die genaue Konfiguration der beiden geometrischen isomeren 4-Aminocyclohexancarbonsäureester und ihrer Acylierungsprodukte nicht bekannt ist. Es musste daher mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass im zu synthetisierenden cis-trans-Diamid der in der Sesselform vorliegende (vgl. Seite 27) cis- und trans-4-Carbäthoxycyclohexylamidrest eine gleich konfigurierte Aminogruppe (beide e oder a) aufweisen. Unter dieser Voraussetzung wäre dann die cis-trans-Isomerie der acylierten Anhänger und die dadurch bedingte Asymmetrie des Diamids lediglich auf die äquatoriale bzw. axiale Lage der Estergruppen zurückzuführen, die relativ den grössten Abstand vom Asymmetriezentrum besitzen.

Aus den oben dargelegten Gründen wandten wir uns den unseren Erfordernissen weitgehend entgegenkommenden disubstituierten Malonsäuren zu, obwohl deren Verwendung zu der von uns beabsichtigten stufenweisen Umsetzung infolge ihrer Labilität Schwierigkeiten, im Gegensatz zu entsprechenden Glutarsäuren etwa, erwarten liessen.

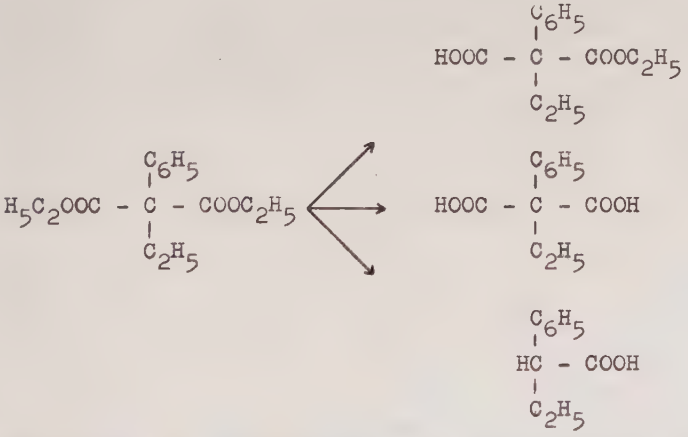
Zunächst galt es eine der Carboxylgruppen in Amidbindung zu bringen, was prinzipiell durch Aktivierung der einen und temporäre Blockierung der anderen oder durch selektive Überführung eines Carboxyls in eine aktivierte Form geschehen kann, wobei erstgenannter Weg nachträglich eine unter beiden Carbalkoxy-

gruppen des entstehenden Malonsäurealkylesters-4-carbäthoxy-cyclohexylamids auswählend verlaufende Verseifung erforderte.

Da sich Malonsäurehalbchloride durch Einwirkung von $SOCl_2$ auf die freien Dicarbonsäuren in Äther darstellen lassen[5], gingen wir von dem uns zur Verfügung stehenden Äthyl-phenyl-malonsäure-diäthylester aus, der uns durch die unmittelbare Nachbarschaft der Phenylgruppe als Hauptchromophor am aufzubauenden Asymmetriezentrum besonders geeignet erschien.

a) Verseifung des Diäthylesters der Äthyl-phenylmalonsäure zur freien Dicarbonsäure

Die alkalische Verseifung des Äthyl-phenyl-malonsäure-diäthylesters zur freien Dicarbonsäure kann nach E. Tassilly, A. Belot und M. Descombes [6] in wässriger oder wässrig-alkoholischer Lösung bzw. mit KOH-Pulver erfolgen, wobei in Abhängigkeit von den gewählten Reaktionsbedingungen wechselnde Mengen an Dicarbonsäure, dem Monoäthylester oder Äthyl-phenylessigsäure entstehen.



Zur Ermittlung der günstigsten Reaktionsbedingungen variierten wir sowohl die Konzentration an Alkali Tabellen Nr. 1-6, als auch das Verhältnis Alkohol:Wasser Nr. 1-4. Überwiegt der alkoholische Anteil, so wird in zunehmendem Maße Äthyl-phenylessigsäure gebildet, während bei den gewählten hohen Alkali-

konzentrationen eine partielle Verseifung zum Äthyl-phenyl-malonsäure-monoäthylester kaum stattfand. Die Anwendung von 85%igem KOH-Pulver führte zu einem Rohprodukt, aus dem sich die Dicarbonsäure mit 84% Ausbeute isolieren liess, deren Reinigung jedoch infolge ihrer Löslichkeitseigenschaften Schwierigkeiten bereitet. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis lieferte wasserfreies KOH-Pulver unter spontaner Reaktion und starker Wärmeentwicklung fast ausschliesslich Äthyl-phenyl-essigsäure.

Am geeignesten zur Darstellung von Äthyl-phenyl-malonsäure erwies sich die Verseifung des Diäthylesters mit 30%iger wässrig-methanolischer Natronlauge beim Verhältnis Wasser:Alkohol 2,5:1 durch zehnstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad, wobei die Dicarbonsäure mit 75% Ausbeute erhalten wurde. Das dabei nach dem Erkalten der alkalischen Lösung ausgeschiedene Na-Salz fiel in sehr reiner Form an und war nahezu frei von dem Na-Salz der nebenher entstehenden Äthyl-phenyl-essigsäure, sodass nach Aufarbeitung keine weiteren verlustreichen Reinigungsoperationen mehr notwendig waren.

Nr.	% NaOH	Verhältnis Methanol-W.	Zeit (h)	% Ausbeute Äthyl-phenyl-malonsäure	Temperatur (°C)
1	20	3:1	24	51	20
2	30	1:2,5	72	73	20
3	30	1:2,5	10	75	90
4	30	1:2,7	48	64	20
5	40	1:2	12	69	20
6	40	1:2,3	80	83	20
7	84%ig.KOH	-	48	86	20

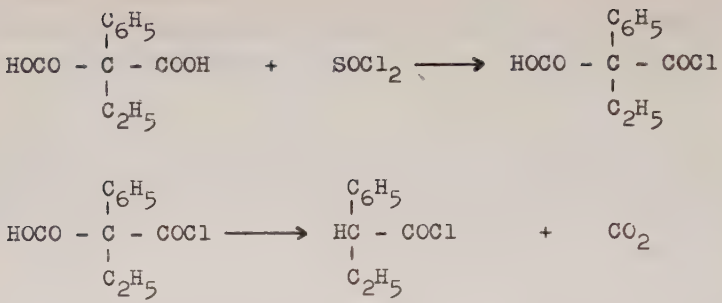
b) Überführung der Äthyl-phenyl-malonsäure in ihr Halbchlorid

In der einschlägigen neueren Literatur sind keine Angaben über Monochloride von Dicarbonsäuren beschrieben. E. Ott [5] hat sich vor 53 Jahren zuletzt mit diesem Problem beschäftigt und Malonsäure-, Dimethyl- und Diäthyl-malonsäure-halbchlorid beschrieben, die sich aufgrund der verschiedenen Reaktionsfähigkeit beider Carboxylgruppen darstellen liessen.

Uns interessierte im Zusammenhang mit vorliegender Arbeit die Frage, ob arylsubstituierte Malonsäurehalbchloride mit $SOCl_2$ in Äther aus den entsprechenden Dicarbonsäuren erhalten werden können.

In verdünnter Lösung, und zwar durch 8-20-stündiges Kochen äquimolarer Mengen an Phenyl-äthyl-malonsäure und $SOCl_2$ in Äther, erhielten wir nach dem Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum auf dem Wasserbad ein ölig-kristallines Rohprodukt. Durch Zugabe von Petroläther konnten die nicht umgesetzten Anteile an Dicarbonsäure abgetrennt werden, jedoch liess sich das nach dem Einengen der Lösung in Petroläther leicht lösliche Öl trotz aller Bemühungen nicht zur Kristallisation bringen. Dass es sich hierbei um ein Gemisch des gesuchten Halbchlorids mit seinem Decarboxylierungsprodukt, dem Chlorid der Äthyl-phenyl-essigsäure (α-Phenylbuttersäure), handelte, wurde durch seine Überführung in die entsprechenden Cyclohexylamide (vgl. Kap. 3a) vom F. 132° bzw. 118-120° angezeigt. Versuche zur Trennung der Saurechloride durch Vakuumdestillation führten ausschliesslich zum Decarboxylierungsprodukt, dem α-Phenylbuttersäurechlorid (Versuch 6b).

Das Äthyl-phenyl-malonsäure-halbchlorid ist, wie seine leichte Decarboxylierbarkeit zeigt, eine sehr empfindliche Verbindung. Seine grosse Zersetzlichkeit lässt sich vermutlich auch auf die Anwesenheit des Arylsubstituenten zurückführen. Da die ätherische Reaktionslösung im Gegensatz zum aufgearbeiteten Rohprodukt nur sehr geringe Mengen des Decarboxylierungsproduktes enthielt, konnte seine Entstehung unter mildesten Aufarbeitungsbedingungen weitgehend unterbunden (und damit die Kristallisation des auch in Petroläther leicht löslichen Halbchlorids nicht mehr durch sein Decarboxylierungsprodukt verhindert) werden. Wenn die Aufarbeitung genau bei 20° vorgenommen wurde, liess sich das Halbchlorid als eine aus Petroläther gut kristallisierende Substanz vom F. 58° isolieren.



Die unter verschiedenen Bedingungen erzielten Ausbeuten waren nicht so sehr von der Grösse des angewandten $SOCl_2$-Überschusses, sondern weit mehr vom Lösungsmittelvolumen abhängig. Das Volumen wurde so bemessen, dass nach ca. 1 Std. die anfangs nur unvollständig gelöste Dicarbonsäure in Lösung ging. Eine maximale Ausbeute von 77% an Halbchlorid erzielten wir beim Molverhältnis 1:1,25 Dicarbonsäure:$SOCl_2$ bei einem Ansatz von 15g in 90 ml Äther (Versuch 6a).

Unser Malonsäure-halbchlorid ist unter Feuchtigkeitsausschluss in der Kälte einige Wochen haltbar und verhält sich wie ein typisches Säurechlorid. Beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt trat Decarboxylierung zum entsprechenden Essigsäurechlorid ein (Versuch 8).

2) Darstellung von cis- und trans-4-Aminocyclohexan-carbonsäure-äthylester

Die Auswahl der geometrisch isomeren Komponenten erfolgte unter dem Gesichtspunkt, den Nachweis der cis-trans-Asymmetrie an geeigneten cis-trans isomeren Körpern zu erbringen, die keine Äthylenisomeren darstellen.

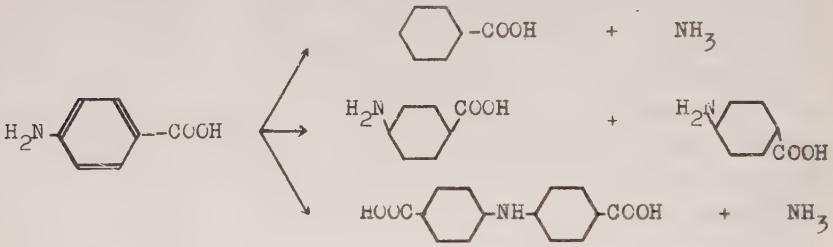
Aus diesem Grunde lag es nahe, auf Cyclohexandisubstitutionsprodukte zurückzugreifen, die uns in unserem Institut seit langem in anderem Zusammenhang [4] interessierten, so dass sich die Verwendung der unseren Erfordernissen gerecht werdenden cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureester anbot.

a) Zur Darstellung der cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure

Die Hydrierung der p-Aminobenzoesäure wurde erstmalig von Einhorn und Meyenberg [7] mit Natrium in Amylalkohol durchgeführt, wobei die Vff. nur eine 4-Amino-cyclohexancarbonsäure vom F. 303-304° in geringer Ausbeute erhielten. J. Houben und A. Pfau [8] hydrierten in Wasser an Willstätter'schem Platinschwarz und berichten über eine ab 330° sublimierende Aminosäure, die sich durch trockene Destillation in das Lactam vom F. 194° überführen liess, während L. Orthner und R. Hein [9] durch Verwendung von PtO_2 in verdünnter Salzsäure ein Chlorhydrat vom F. 219° isolierten, das sie ebenfalls in das Lactam überführen konnten, und dem sie daher die cis-Form zuordneten. Durch 4-5-stündiges Erhitzen des cis-Chlorhydrats mit konzentrierter Salzsäure im Rohr auf 170° entstand das Chlorhydrat der trans-Form vom F. 277°, aus dem die Autoren, vermutlich durch unvollständige Isomerisierung, bei der Destillation zu 1/4 das Lactam erhielten, während sich der Rest zersetzte und neben Ammoniak wasserlösliche Produkte lieferte. G. Wendt [10] gelangte zu den gleichen Ergebnissen und konnte durch Hydrierung der p-Aminobenzoesäure an PtO_2 in Wasser erstmalig die cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure, die nebeneinander zu etwa gleichen Teilen entstanden, durch fraktionierte Kristallisation trennen. Die Konstitution der cis-Form wurde darüber hinaus durch ihre Rückgewinnung bei der alkalischen und sauren Hydrolyse des Lactams gestützt. Letztgenannte Ergebnisse wurden durch die Befunde von E. Ferber und H. Brückner [11] bestätigt, indem sich aus der cis-Verbindung beim schnellen Erhitzen das Lactam bildete, während die andere Säure hierbei keine Umwandlung erfuhr. Ferner wurde über die Darstellung der isomeren Acetyl- und Benzoylderivate berichtet, wobei erstere sowohl durch Acetylierung der cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure, als auch ausgehend von der p-Acetylaminobenzoesäure durch nachfolgende Hydrierung entstanden. Die Verseifung des cis-Acetylderivates bei 110° mit 10%iger Salzsäure lieferte überwiegend freies trans-Säurehydrochlorid und entsprach in seinem Verhalten somit dem von

Orthner und Hein mit dem cis-Chlorhydrat erzielten Ergebnis, d.h. seiner Epimerisierung zur trans-Verbindung. Entgegen den Angaben von Wendt konnte bei der Hydrierung an PtO_2 in Wasser die cis-Form nur zu 30% und die trans-Form zu 60% Ausbeute erhalten werden.

Wie Ferber und Brückner festgestellt haben, handelt es sich bei den Nebenprodukten, die bei der Hydrierung der p-Aminobenzoesäure entstenen, vornehmlich um Hexahydrobenzoesäure und wenig 4.4'-Dicarboxy-dicyclohexylamin:



Wir führten die Darstellung der stereoisomeren 4-Aminocyclohexancarbonsäuren nach den Angaben letztgenannter Autoren durch und erhielten bei der Trennung der Isomeren mittels Äthanol-Äther die cis-Verbindung vom F. 294° mit ca. 30% Ausbeute in nahezu reiner Form. Die daneben isolierte trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure fiel als ein mit Nebenprodukten verunreinigtes Gemisch an, das ab ca. 240° zu schmelzen begann und sich bei weiterer Temperaturerhöhung allmählich zersetzte. Die Reindarstellung der trans-Verbindung gelang in Form ihres Hydrochlorids vom F. 279-281° und ihres Äthylester-hydrochlorids vom F. 202-204°, die sich ohne Schwierigkeiten rein isolieren liessen. Die Ausbeute an reiner trans-Form betrug hiernach ca. 33%, sie war jedoch in Abhängigkeit von der Grösse des Ansatzes und der Hydrierungstemperatur, die ab 26° den Anteil der Nebenprodukte merklich ansteigen liess, Schwankungen unterworfen.

b) Veresterung von cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure

Die Überführung der isomeren Aminocyclohexancarbonsäuren in ihre Äthylester vollzogen wir sowohl mit alkoholischer Salz-

säure (Versuche 11 bzw. 14) als auch den Angaben von R.K. Patel und C. Gisvold [12] folgend über die mit Thionylchlorid dargestellten Hydrochloride der Aminosäurechloride (Versuch 10 bzw. 13). Letztere stellten wir sowohl ausgehend von den freien Aminosäuren als auch von deren Hydrochloriden durch 72-stündige Einwirkung der Reaktionspartner bei Raumtemperatur ohne Lösungsmittel dar. Aus den erhaltenen farblosen kristallinen Säurechloriden liessen sich durch deren Eintragen in abs. Alkohol die entsprechenden Äthylesterhydrochloride mit ca. 80-90% Ausbeute gewinnen. Das neben dem cis-Isomeren vom F. 194° erhaltene, bislang noch nicht beschriebene trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester-hydrochlorid zeigte einen unscharferen F. von 204-206°.

Die Darstellung der freien Äthylester führten wir unter milden Bedingungen durch, indem wir ihre in Chloroform gelösten Hydrochloride mit ammoniakalischem Chloroform bei 0° versetzten[13] und durch Vermeidung eines grösseren NH_3-Überschusses sowie durch kurzzeitige Einwirkung eine Aminolyse der Estergruppen ausschlossen. Die erhaltenen freien, öligen Äthylester lieferten nach dem Eindampfen mit 10%iger Salzsäure auf dem Wasserbad jeweils ausschliesslich die entsprechenden cis- und trans-Aminosäurechlorhydrate zurück (Versuch 12 und 15), so dass die Konfigurationsstabilität unseres Aufhängers bei vorstehenden Umsetzungen sichergestellt war.

3) Stufenweise Umsetzung der Äthyl-phenyl-malonsäure mit Cyclohexylamin sowie cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester

a) Darstellung von Äthyl-phenylmalonsäure-mono-cyclohexylamiden

Ausgehend von Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid vom F. 58° wandten wir uns zunächst der Acylierung des als Modellsubstanz dienenden Cyclohexylamins zu, um so die günstigsten Reaktionsbedingungen der analogen Umsetzung mit den relativ schwer zugänglichen 4-Aminocyclohexancarbonsäureestern zu ermitteln.

Die Reaktion des Chlorids, durch dessen Zugabe zu überschüssigem Cyclohexylamin (Molverhältnis 1:2) bei 0°, führte mit 68%iger Ausbeute zum Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-cyclohexylamid(I) vom F. 132°. Als Lösungsmittel verwendeten wir Benzol sowie Chloroform, das sich wegen der Löslichkeitsverhältnisse der Reaktionspartner am geeignetsten erwiesen hat. Neben I entstanden zu ca. 12-18% seines Decarboxylierungsproduktes des Äthyl-phenyl-essigsäure-cyclohexylamids (α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamid)(II) vom F. 118-120° (Versuch 16a). Die Isolierung von I erforderte, wie schon im Falle des Monochlorids, infolge seiner grossen Labilität eine besonders schonende Aufarbeitungsweise, wobei eine Erwärmung über 25° unter allen Umständen zu vermeiden war. Da trotz bei Berücksichtigung dieser Tatsache und auch der Anwendung niedriger Temperaturen bei der Acylierung der neben I entstehende Anteil von II nicht weiter zurückgedrängt werden konnte, musste für die Bildung von II die katalysierende Wirkung des Cyclohexylamins bei der Decarboxylierung des Malonsäurederivates I während der Acylierung mitverantwortlich sein. Diese Vermutung schien dadurch gestützt zu werden, indem sich bei Vermeidung der Anwesenheit von freier Base in der Reaktionslösung, d.h. durch inverse Addition der Reaktionspartner (Zugabe des Amins zum Säurechlorid) die I-Ausbeute auf 76% steigern liess (Versuch 16a).

Die Konstitution des neben I erhaltenen α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamids II wurde durch seine Darstellung aus dem entsprechenden Chlorid als auch durch seine Entstehung bei der thermischen Decarboxylierung des Malonsäureamids I bestätigt (Versuch 17).

Im Hinblick auf die beabsichtigte Umsetzung des Äthyl-phenyl-malonsäure-monochlorids mit dem cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester galt es, die Acylierung in Gegenwart einer tertiären Base als säurebindendes Mittel durchzuführen. Hierbei erschien uns Pyridin, infolge der allgemein grossen Reaktionsfähigkeit des intermediär entstehenden in Benzol schwer löslichen Acylpyridiniumsalzes und der damit verbundenen Möglichkeit sehr milder Reaktionsbedingungen, sowie aufgrund

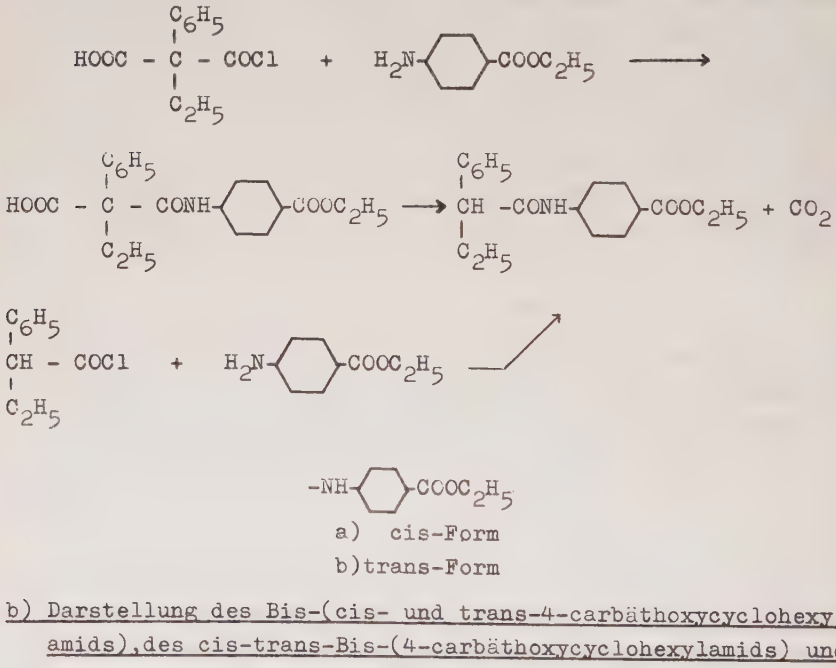
seiner hinreichenden Basizität im Vergleich zu dem stark basischen Cyclohexylamin und seiner 4-Carbäthoxyderivate, vorteilhaft. Obwohl wir mit der bekannten basekatalysierenden Wirkung des Pyridins bei der Decarboxylierung von Malonsäurederivaten [14] rechnen mussten, hatten wir zunächst doch die Hoffnung, diesen Reaktionsverlauf durch geeignete Bedingungen zurückdrängen zu können. Die diesbezüglichen Versuche, die wir im Temperaturbereich von 20 bis -15° in verschiedenen Lösungsmitteln (Chloroform, Benzol, Äther) durchführten, lieferten jedoch zu nur 20% das Malonsäure-mono-amid, während das Decarboxylierungsprodukt mit 70-75% Ausbeute entstand, indem selbst bei -15° bei der Einwirkung des Pyridins auf das Säurechlorid sofort, teilweise unter vorübergehender Abscheidung des Acylpyridiniumsalzes, eine deutlich erkennbare Decarboxylierung eintrat.

Die Verwendung von Triäthylamin anstelle des Pyridins führte beim äquimolaren Ansatz der Reaktionspartner unter den üblichen Bedingungen (Zugabe des Monochlorids zum Amin) zu I-Ausbeuten von 58%. Eine inverse Addition der Komponenten beim Molverhältnis 1:1:1 erbrachte gegenüber der letztgenannten Methode in vorliegendem Falle keine Vorteile, da I hierbei ebenfalls zu ca. 60% anfiel.

Die analoge Acylierung der isomeren 4-Aminocyclohexancarbonsäureester zeitigte gegenüber der des stärker basischen Cyclohexylamins günstigere Resultate. Zur Umsetzung wurde das in Chloroform gelöste Monochlorid (6,5g/50ml) unter Rühren bei 0° zur verdünnten Lösung des cis- bzw. trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylesters in Chloroform (aus 7g des Hydrochlorids/100ml) und Triäthylamin beim Molverhältnis 1:1:2 innerhalb 45 Minuten hinzugetropft. Dabei wurde das Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid) (III, F. 116-117°) zu 67% Ausbeute erhalten (Versuch 18), während die isomere trans-Verbindung (IV, F. 130-131°) in analoger Weise zu 59% anfiel (Versuch 19). In ihren Eigenschaften entsprachen diese Monoamide weitgehend der zuvor beschriebenen Modellverbindung. Sie lösten sich leicht in polaren Lösungsmitteln sowie Benzol

und Tetrachlorkohlenstoff und liessen sich aus wässriger $NaHCO_3$- bzw. Sodalösung mit verdünnten Mineralsäuren als nach kurzer Zeit kristallisierende Öle ausfällen.

Neben den Monoamiden vom F. 116-117° und 130-131° wurden zu jeweils ca. 20% die cis-Form (F. 91-92°) und trans-Form (F. 98-99°) des α-Phenylbuttersäure-(4-carbäthoxycyclohexylamids) isoliert. Letztere konnten sowohl aus dem entsprechenden Chlorid als auch durch Erhitzen der entsprechenden Malonsäureamide III und IV über ihren Schmelzpunkt dargestellt werden (Versuch 20 und 21). Damit war gleichzeitig die thermische Konfigurationsstabilität des Cyclohexanrestes in unseren Säureamiden aufgezeigt.



a) cis-Form
b)trans-Form

b) Darstellung des Bis-(cis- und trans-4-carbäthoxycyclohexylamids), des cis-trans-Bis-(4-carbäthoxycyclohexylamids) und des Dicyclohexylamids der Äthyl-phenyl-malonsäure

Zunächst versuchten wir die Verknüpfung der Monoamide mit einem weiteren Mol des Anhängers zu den gewünschten Diamiden auf dem Wege über die Säurechloride vorzunehmen.

Die Modellsubstanz, das Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-cyclohexylamid lieferte durch 24-stündige Einwirkung von Thionylchlorid bei Raumtemperatur ein Produkt, das mit Cyclohexylamin beim Molverhältnis 1:2 unter Eiskühlung behandelt wurde. Die Aufarbeitung des Rohproduktes lieferte das Dicyclohexylamid vom F. 136-137° zu 78% Ausbeute (Versuch 24a). Daneben entstanden ölig-harzige Produkte, die offenbar von Nebenreaktionen bei der Einwirkung des Thionylchlorids auf die Amidsäure herrührten.

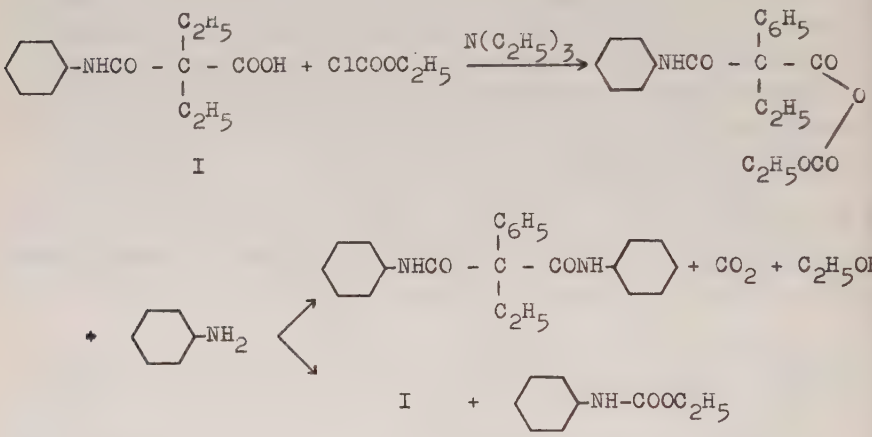
Wurde diese Reaktion auf die isomeren Mono-4-carbäthoxycyclohexylamide III und IV übertragen, so resultierten hierbei keine der erwünschten Diamide.

Demgegenüber konnte die Darstellung der Diamide, ausgehend vom Äthyl-phenyl-malonsäuredichlorid, in entsprechender Weise mit ca. 60-67% Ausbeute realisiert werden, indem wir die Reaktionspartner beim Molverhältnis 1:2 in Gegenwart der tertiären Base umsetzten und somit zum cis-cis- (F. 91-92°) (Versuch 27) und trans-trans-Bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid) (F. 87-88°) (Versuch 28) gelangten.

Da sich der über das Chlorid der Monosäureamide führende Weg zum Aufbau der isomeren Diamide als ungeeignet erwiesen hat, haben wir das Verfahren von R.A. Boissonnas [15,16] der Errichtung von Peptidbindungen herangezogen, nach dem sich aus acylierten Aminosäuren mit der äquivalenten Menge Chlorameisensäureester in Gegenwart einer tertiären Base bei 0 bis -10° die entsprechenden gemischten Anhydride gewinnen lassen, die mit Aminosäureestern unter CO_2-Abspaltung die gewünschte Amidbindung liefern.

Die Anwendung dieser Methode auf unser Monocyclohexylamid I, wobei wir Triäthylamin als tertiäre Base einsetzten und Chloroform, Tetrahydrofuran sowie Äther als Lösungsmittel verwendeten, führte jedoch nicht zum Ziel. Das zunächst gebildete Anhydrid, dessen Entstehung sich durch die Abscheidung von Triäthylammoniumchlorid zu erkennen gab, reagierte mit anschliessend bei 0° hinzugefügtem Cyclohexylamin vorwiegend zum Cyclohexylcarbaminsäure-äthylester vom F. 57°, so dass das Dicyclo-

hexylamid vom F. 136-137° zu nur 20% Ausbeute erhalten werden konnte (Versuch 25).



Wir wandten uns infolge dieser Ergebnisse dem Verfahren von J.C. Sheehan und G.P. Hess [17] zu, die zur Verknüpfung der Säure-mit der Aminogruppe auf das Gemisch von N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid und des Aminosäureesters Aminosäuren einwirken liessen. Um die dabei als Konkurrenzreaktion verlaufende Umlagerung der primär entstehenden reaktionsfähigen O-Acylverbindung des Dicyclohexylharnstoffs in seine N-Acylverbindung zurückzudrängen und darüber hinaus die Bildung des Säureanhydrids zu vermeiden, empfiehlt H.G. Khorana [18] die Anwendung überschüssigen Aminosäureesters und niedriger Temperaturen.

Wir führten diese Reaktion zunächst durch Zugabe unseres Malonsäure-mono-cyclohexylamids I zur Lösung von N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid und Cyclohexylamin in Tetrahydrofuran bei 0° durch, wobei nach kurzer Zeit eine geringe Menge des Harnstoffs, dann jedoch in zunehmendem Maße ein schwerer kristalliner Niederschlag ausfiel, der sich als das Cyclohexylammoniumsalz des Monoamids I herausstellte und bei 156-158° unter Zersetzung schmolz. Die Verwendung anderer Lösungsmittel, wie Methylenchlorid sowie Acetonitril [19] und Essigester, zeitigte keine besseren Ergebnisse (Versuch 26).

Die Salzbildung versuchten wir nun dadurch auszuschalten, indem wir zunächst das Monoamid mit dem Carbodiimid zur Umsetzung brachten. Die nach Vereinigung der Komponenten sofort einsetzende Anhydridbildung liess sich dabei durch den ausfallenden Dicyclohexylharnstoff erkennen. Die Ausbeute des nach Zugabe von Cyclohexylamin und Aufarbeitung erhaltenen Diamids betrug auch nur 18% der Theorie, so dass dieser Weg im Hinblick auf die mit den isomeren Aminosäureestern durchzuführenden Acylierungen ungeeignet war.

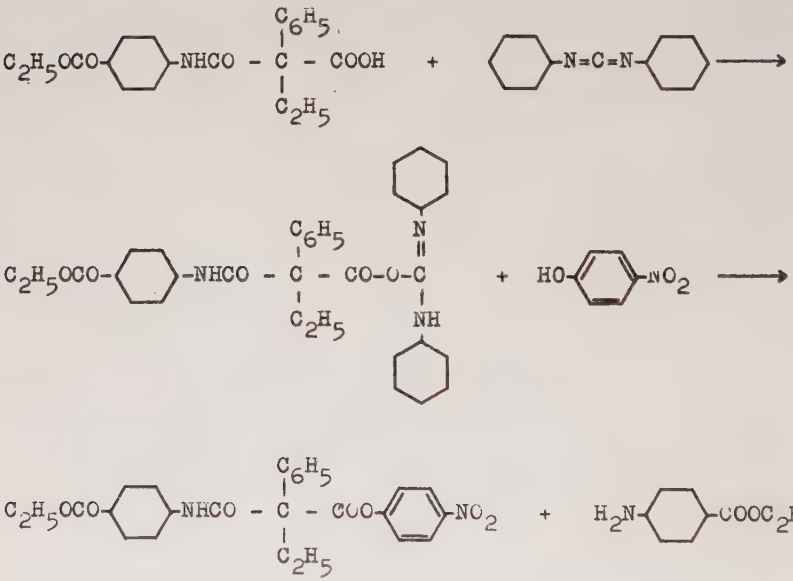
Die sich aus der grossen Salzbildungstendenz des Monoamids ergebenden Hindernisse sollten durch Kombination der Carbodiimid-Methode mit der des aktivierten Esters zu umgehen sein. Nach D.F. Elliott und D.W. Russel [20] können aus acylierten Aminosäuren und p-Nitrophenol mit Hilfe des N.N'-Dicyclohexylcarbodiimids die der Aminolyse zugänglichen p-Nitrophenylester [21] dargestellt werden, die sich ohne vorherige Isolierung nach Behandlung mit einer Aminosäure bzw. ihres Esters zum gewünschten Peptid bzw. Säureamid umsetzen lassen. Da die von H. Schwartz und F.H. Bumpus [22] beobachtete teilweise Racemisierung bei N-Cbo-Di- und Tripeptid-p-nitrophenylestern, sowie eine von G.P. Hess und R.J. Stedman [23] festgestellte Dehydratisierung in unserem Falle ausgeschlossen war, konnte bei Berücksichtigung der aus den oben dargelegten Gründen zu wählenden Reaktionsbedingungen ein unseren Erfordernissen weitgehend entsprechender Reaktionsverlauf erwartet werden.

Lieferte das Monocyclohexylamid I nach dieser Methode das Dicyclohexylamid vom F. 136-137° zu 65-70% Ausbeute (Versuch 24b), so waren die Verhältnisse bei den isomeren 4-Carbäthoxycyclohexylamiden noch günstiger. In Analogie haben wir die Umsetzung in der Weise durchgeführt, dass wir zunächst zur 0,2-0,5 molaren Lösung des Mono-cis-4-carbäthoxycyclohexylamids **III** in Essigester in Gegenwart eines 20%igen Überschusses an p-Nitrophenol N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid im Molverhältnis 1:1 hinzusetzten. Die erhaltene Lösung des p-Nitrophenylesters wurde nach 6 Stunden durch Zugabe des cis-4-Carbäthoxycyclohexylamids der Aminolyse zum Bis-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid) unterworfen (Versuch 29).

Ebenso stellten wir ausgehend vom trans-Monoamid IV das trans-trans-Diamid dar (Versuch 30). Das cis-trans-Diamid synthetisierten wir auf zwei Wegen:

1) aus dem cis-Monoamid III durch Acylierung des trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester (Versuch 31a);

2) aus dem trans-Monoamid IV durch Umsetzung mit dem cis-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester (Versuch 31b).



cis ..... cis
trans ..... trans
cis ..... trans

Das erhaltene racem. Äthyl-phenyl-malonsäure-cis-trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid) fiel ebenso wie die symmetrischen Diamide als ein öliges Rohprodukt mit 70-75% Ausbeute an, das chromatographisch an Al_2O_3 gereinigt wurde und aus Essigester-Ligroin den F. 79-81° zeigte. Die Konstitution und Konfiguration wurde durch die Elementaranalyse und den Vergleich der IR-Spektren sichergestellt.

4) Spaltung von racem. Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-cis-4-carbäthoxy-cyclohexylamid in optische Antipoden

Die Versuche zur Spaltung des cis-Monoamids wurden mit Brucin, Ephedrin, Cinchonin, Strychnin, l-α-/2-Hydroxynaphthyl-(1)/-benzylamin und Chinin unternommen.

Mit Brucin wurde aus Alkohol-Äther im Verhältnis 1:10 ein Salz vom F. 135° gewonnen, bei dessen fraktionierter Kristallisation vier Fraktionen aufgefangen wurden, deren Zerlegung das (±)-cis-Monoamid zurücklieferten (Versuch 32). Die Verwendung von wässrigem Alkohol, Essigester, Benzol-Ligroin und Aceton führte ebenfalls nicht zum Erfolg.

Ephedrin bildete ein sehr leicht wasserlösliches Salz. Aus Äther fiel das (±)-Salz als Öl aus, desgleichen aus Alkohol-Äther und Essigester-Äther.

Strychnin und Cinchonin ergaben ungeachtet der grossen Salzbildungstendenz des Monoamids keine Salze.

l-α-/2-Hydroxynaphthyl-(1)/-benzylamin reagierte in Alkohol mit dem Monoamid unter Salzbildung zu einem leicht zersetzlichen Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war und nach Zerlegung das (±)-cis-Monoamid unter Verlust zurückergab (Versuch 33).

Schliesslich verlief die Verwendung von Chinin erfolgreich, wobei wir die ätherische Lösung des (±)-cis-Monoamids mit der methanolisch-ätherischen Lösung der Base vereinigten. Nach einigen Stunden hatten sich 50% des Salzes abgeschieden, das in zwei Fraktionen, die nach weiterer Kristallisation aus Essigester zwei Hauptfraktionen vom F. 145-146° und $[\alpha]_D^{20}$ -102,6°

sowie vom F. 146-147° und $[\alpha]_D^{20}$-97,8° lieferten, aufgefangen wurde. Die Zerlegung beider Anteile ergab das (-)-cis-Monoamid vom F. 118-120° und $[\alpha]_D^{20}$-6,2 bzw. $[\alpha]_D^{20}$-6,5°. Die Mutterlauge des (-)-Salzes enthielt keine weiteren kristallinen Anteile, sondern es hinterblieb nach dem Eindampfen ein aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisierendes Öl, dessen Zerlegung zum (+)-cis-Monoamid vom F. 117-119° und $[\alpha]_D^{20}$+7,5° führte (Versuch 34).

5) Überführung der optischen Antipoden des Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamids) in das (+)- und (-)-cis-trans-Diamid sowie cis-cis-Diamid

Die Umsetzung der optischen Antipoden des cis-Monoamids III mit trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester erbrachte nun den Beweis, dass bei Anwesenheit zweier stereoisomerer Substituenten vom Typ der Cyclohexandisubstitutionsprodukte am asymmetrischen C-Atom eine hinreichende optische Aktivität erzeugt wird.

Wir haben optisch aktives Äthyl-phenyl-malonsäure-cis-trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid) in der gleichen Weise wie seine (±)-Form über den mit Hilfe von N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid dargestellten p-Nitrophenylester dargestellt, und gelangten so:

a) durch Umsetzung des (+)-cis-Monoamids mit $[\alpha]_D^{20}$+7,5° mit trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester zum (+)-cis-trans-Diamid vom F. 114-116° und $[\alpha]_D^{20}$+1,3° (Versuch 35a);

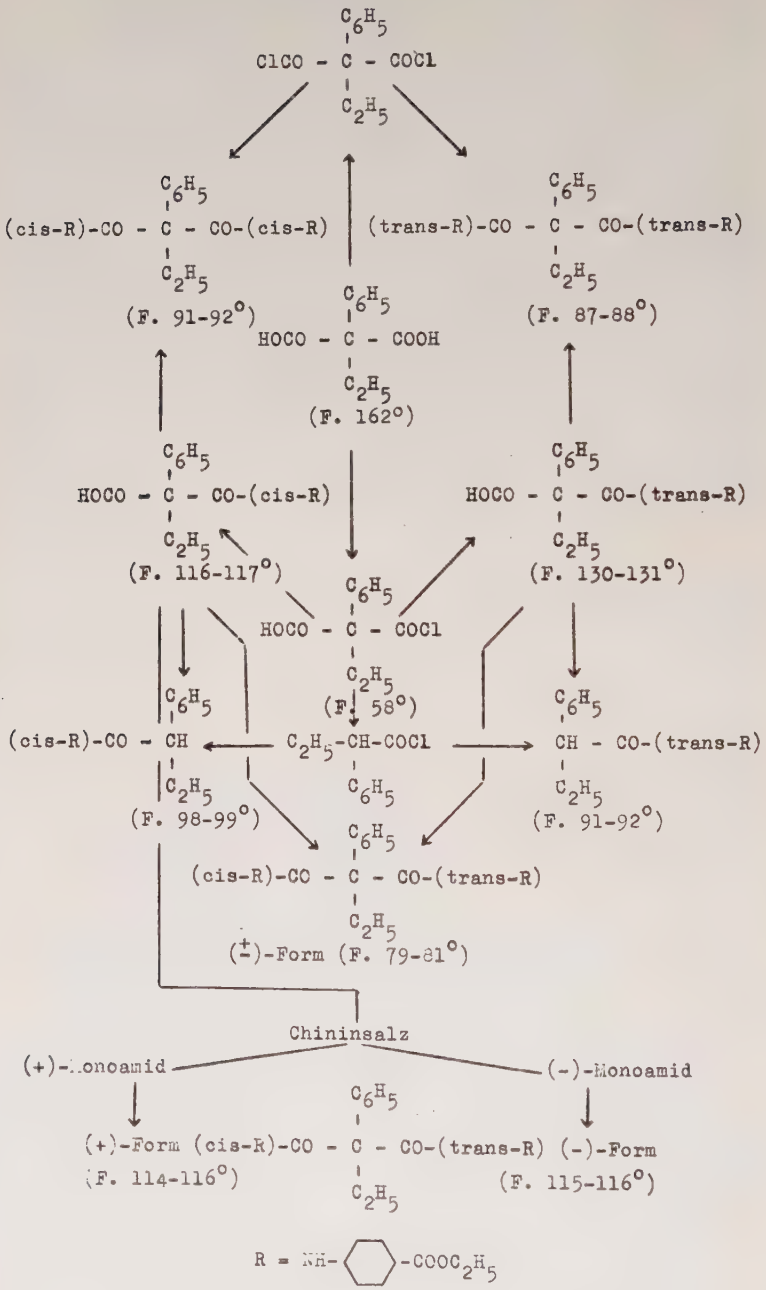
b) durch analoge Umsetzung des (-)-cis-Monoamids mit $[\alpha]_D^{20}$-6,5° zum (-)-cis-trans-Diamid vom F. 115-116° und $[\alpha]_D^{20}$-1,1° (Versuch 35b).

Bemerkenswert ist die Tatsache des im Vergleich zur racem. Form bedeutend höheren Schmelzpunktes der optischen Antipoden des cis-trans-Diamids, deren Mischschmelzpunkte eine Depression von mehr als 20° zeigten, und die eine weitere Stütze unserer Befunde darstellt.

Im Gegensatz zu dem unsymmetrischen optisch aktiven cis-trans-Diamid musste durch Acylierung des cis-Aminosäure-esters mit den optischen Antipoden des cis-Monoamids, inaktives cis-cis-Diamid entstehen. Ausgehend sowohl von der (-)-Form (Versuch 36a) als auch von der (+)-Form des monoamids III (Versuch 36b) erhielten wir in beiden Fällen das symmetrische cis-cis-Diamid vom F. 90-91°, das bei einer Ablesegenauigkeit von 0,02° keinerlei optische Aktivität zeigte.

Da eine andere Reaktionsmöglichkeit unter den von uns gewählten Umständen nicht existierte, waren diese Ergebnisse gleichzeitig für die Konfiguration beweisend. Als weitere Bestätigung sind die Elementaranalyse und die IR-Spektren anzusehen.

Formelübersicht



II. Konformationsbetrachtungen

1) Zur Konformation der dargestellten cis- und trans-4-Carbäthoxy-cyclohexylamide

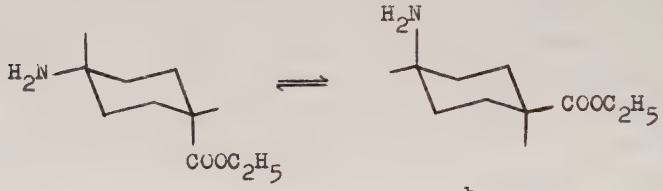
Im synthetisierten Äthyl-phenyl-malonsäure-cis-trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid) sollte der von den stereoisomeren Molekülkomponenten beigesteuerte Drehungsbeitrag, wie bereits erwähnt, von den jeweiligen Konformationen der cis- und trans-Form des Aufhängers beeinflusst werden. Es war daher interessant, die Ermittlung des räumlichen Baues der acylierten 4-Aminocyclohexancarbonsäureester aufgrund vorhandenen Untersuchungsmaterials zu versuchen.

Die Zuordnung der beiden isomeren 4-Aminocyclohexancarbonsäuren zur cis- bzw. trans-Reihe kann zufolge ihres Verhaltens bei der trockenen Destillation als gesichert angesehen werden. Eine weitere Bestätigung [9] der Konstitution wurde durch die von cis nach trans verlaufende säurekatalysierte Umlagerung erbracht, bei der sich in Analogie zu entsprechenden Dicarbonsäuren [24,25] die Tendenz des Auseinanderrückens beider funktionellen Gruppen kundtut. Da die saure Verseifung unter milderen Bedingungen der aus den Aminosäuren bzw. deren Hydrochloriden dargestellten Äthylester ausschliesslich zu den jeweiligen Ausgangsverbindungen zurückführte, kann die sterische Zuordnung auch für die der Äthylester als gültig angesehen werden.

Hinsichtlich der Konformation des Anhängers können wir bei unseren Betrachtungen davon ausgehen, dass in beiden Isomeren die gegenüber der Wannenform stabilere Sesselform vorliegt. Diese Voraussetzung stützt sich auf ausgedehnte Untersuchungen an Cyclohexanderivaten [26], die u.a. mit der Hilfe Röntgenstrahlen von S.B. Hendrick und C. Bilicke [27], der Elektronenbeugung von O. Hassel und Mitarbeitern [28], der IR- [29] und Raman-Spektren [30] sowie anhand thermodynamischer Betrachtungen von J.G. Aston [31] und C.W. Bekett [32] durchgeführt wurden und nach denen, zufolge sterischer Wechselwirkungen, die äquatoriale (e) Lage gegenüber der axialen (a) Lage von Substituenten begünstigt ist.

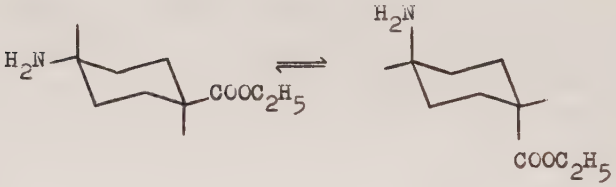
Für die cis-Form ergeben sich somit die Konformationen a und b mit äquatorialer Aminogruppe und axialer Carbäthoxygruppe oder umgekehrt, während bei der trans-Form beide funktionellen Gruppen in äquatorialer (c) oder axialer (d) Stellung vorliegen können.

cis:



a b

trans:



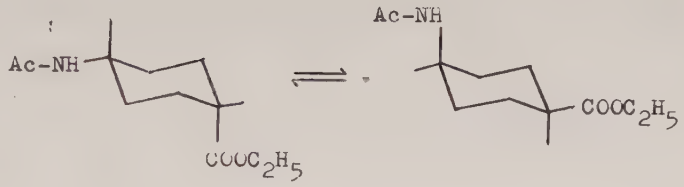
c d

Allgemein stehen jeweils Konformationen des Typs a und b bzw. c und d als Körper und Gegenkörper [33] miteinander im Gleichgewicht, zu deren wechselseitiger Konversion nur einige wenige kcal/Mol aufgewendet werden müssen, so dass ihre Isolierung mit den konventionellen chemischen Methoden nicht möglich ist. Grundsätzlich schliessen aber diese allgemeinen Gesetzmässigkeiten nicht aus, dass, etwa infolge elektrostatischer Wechselwirkungen bei Anwesenheit polarer Gruppen oder durch besondere sterische Verhältnisse das Gleichgewicht zugunsten auch einer an sich nicht begünstigten Konformation weitgehend verschoben sein kann.

Betrachtet man nun das Bis-(cis- und trans-4-carbäthoxycyclohexylamid) sowie das cis.trans-Bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid) der Äthyl-phenyl-malonsäure, so liegt die Vermutung nahe, dass in ihnen der Anhänger in seiner Eigenschaft als N-Acylderivat des 4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylesters in der cis- und in der trans-Form vorwiegend die Konformationen a und c

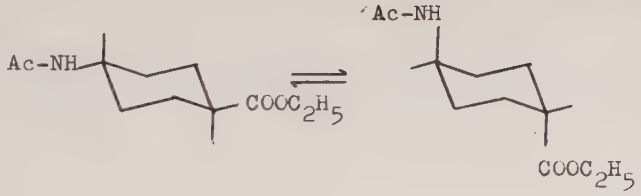
einnimmt, in denen die acylierte NH_2-Gruppe als grösster Substituent in der sterisch begünstigten äquatorialen Lage [34] vorliegt:

cis:



a b

trans:



c d

$$Ac = H_5C_2OOC\text{-}C_6H_{10}\text{-}NHCO - \underset{\displaystyle C_2H_5}{\overset{\displaystyle C_6H_5}{C}} - CO -$$

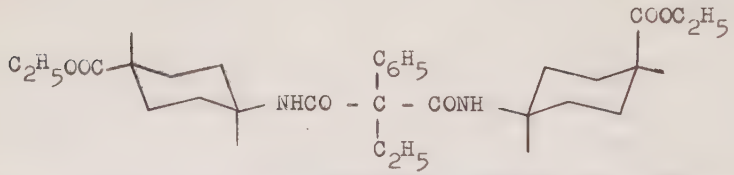
Unter dieser Voraussetzung wäre dann die Isomerie ausschliesslich auf die e oder a Lage der $-COOC_2H_5$-Gruppe zurückzuführen.

Wir haben nun versucht, ob sich nicht eine Bestätigung vorstehender Anschauungen mit Hilfe der IR-Spektren (vgl. Seite 35ff.) finden liesse. Wenn auch auf diesem Wege die Zuordnungen der jeweiligen Estergruppen und acylierten Aminogruppen zur äquatorialen bzw. axialen Lage nicht möglich waren, so werden die angenommenen Konstellationen durch die IR-spektroskopischen Untersuchungen doch (vgl. Seite 31ff.) insofern

gestützt, als die Hauptabsorptionen der -C-C- Valenzschwingungen der trans-Reihe gegenüber denjenigen der cis-Reihe in charakteristischer Weise verschoben sind. Demgegenüber lassen die Absorptionen der acylierten Aminogruppe beim Übergang von cis ⟶ trans keinerlei Veränderungen erkennen.

Diesem Sachverhalt entsprechend ist beim optisch aktiven cis-trans-Diamid nur ein geringer Betrag der molekularen Drehung zu erwarten, da sich die Estergruppen, deren unterschiedliche Lage allein die Molekülasymmetrie hervorzurufen scheint, im grösstmöglichen Abstand vom Asymmetriezentrum befinden. Diese Vermutung wurde durch unsere Beobachtung bestätigt.

Anhand dieser Betrachtungen ist es wahrscheinlich, dass dem Äthyl-phenyl-malonsäure-cis.trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid) in Lösung vorwiegend folgender räumlicher Bau zukommt:



2) Zur Konformation der 4-Amino-cyclohexancarbonsäuren

Im Gegensatz zu den N-acylierten 4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylestern lassen sich über die Konformationen der freien 4-Aminocyclohexancarbonsäuren keine Angaben machen. Ungeachtet dessen seien im Zusammenhang mit vorliegender Arbeit einige in der Literatur erschienene Beiträge erwähnt, die sich mit der Konformationsanalyse der Ausgangsverbindung unseres Aufhängers befassen, jedoch nicht zutreffende bzw. unvollständige Ergebnisse lieferten.

L. Orthner und R. Hein [9] befassten sich im Jahre 1933, als über die Konformation von Cyclohexanderivaten nur wenig bekannt war, erstmalig mit dem räumlichen Bau der isomeren 4-Aminocyclohexancarbonsäuren. Um zu einer Aussage über den Abstand der Amino- von der Carboxylgruppe zu gelangen, ermittelten sie die davon abhängige Grösse ihrer gegenseitigen Beeinflussung durch vergleichende Messungen der Dissoziationskonstanten K_b und K_s von Aminocyclohexancarbonsäuren, die zur Veranschaulichung hier wiedergegeben seien:

Verbindung	$K_b.10^5$	$K_s.10^5$	pK_1	pK_2
1-Aminocyclohexancarbonsäure-(1)	10,8	220,8		
2-Aminocyclohexancarbonsäure-(1)	16,3	25,76		
3-Aminocyclohexancarbonsäure-(1)	32,3	9,96		
trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure-(1)	35,9	4,09	10,55	4,38
cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-(1)	41,9	1,49	10,62	4,82

Für die Art der gegenseitigen Beeinflussung von Amino- und Carboxylgruppe in Aminosäuren werden sowohl induktive, durch die Kette der Kohlenstoffatome wirkende, als auch elektrostatische Effekte verantwortlich gemacht. Im vorliegenden Falle der cis- und trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure ist der induktive Effekt der gleiche, so dass die auftretenden Unterschiede in den Dissoziationskonstanten nur auf den durch die räumliche Anordnung bedingten elektrostatischen Wechselwirkungen beruhen. Diese sollten bei der cis-Form nun grösser sein als bei der trans-Form. Nach Ansicht der genannten Autoren zeigen die Messergebnisse aber das Gegenteil, indem eine stärkere Beeinflussung von NH_2- und -COOH Gruppe bei der trans-Form stattfinden solle. Aufgrund dieser Deutung, die voraussetzt, dass der induktive und der elektrostatische Effekt in Bezug auf die Carboxylgruppe als auch auf die Aminogruppe gleichgerichtet sind, wäre aber für die cis- und trans-Verbindung nur die Wannenform möglich, wobei die Substituenten in diäquatorialer bzw. äquatorialer-axialer Lage vorlägen. Die Sesselform

wird als mit den Messergebnissen unvereinbar ausgeschieden.

cis

trans

Diese Formulierungen widersprechen jedoch allen heutigen Kenntnissen über die Konformationen der Cyclohexanderivate.

A. Stoll und Mitarbeiter [35] weisen darauf hin, dass in der Literatur bezüglich des Zusammenhangs zwischen den K- bzw. p_K-Werten und der räumlichen Entfernung der Amino- und Carboxylgruppe widersprechende Angaben zu finden sind und stimmen bei der Verwendung der p_K-Werte zur Konformationsanalyse mit den Ansichten von J.B. Stenlake [36] überein. Hiernach werden gewöhnlich in Analogie zu Dicarbonsäuren die Δp_K-Werte verglichen, wobei für die Aminogruppe der p_K-Wert der basekonjugierten Säure einzusetzen ist. Abweichend von Orthner und Hein weist Stenlake darauf hin, dass bei Aminosäuren die Basizität der Aminogruppe infolge des induktiven Effektes mit wachsendem Abstand von der Carboxylgruppe zunimmt, während der elektrostatische Effekt sich hierbei entgegengesetzt, baseschwächend auswirkt.

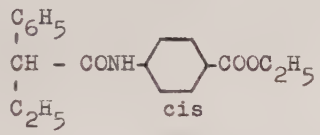
Anhand dieser Überlegungen sollte Δp_K bei der cis-Form der 4-Aminocyclohexancarbonsäure grösser sein als bei der trans-Form mit den weiter voneinander entfernten Substituenten, was sich am Beispiel der Dihydrolysergsäuren auch in entsprechender Weise bestätigt hat. Im vorliegenden Falle ist jedoch Δp_K bei der trans-Form grösser. Vergleicht man nun für sich p_{K_1} und p_{K_2}, deren Werte den Angaben für K_b und K_s von Orthner und Hein zugrunde liegen, so entspricht, wie ersichtlich, die Zunahme der Basizität der Aminogruppe von trans ⟶ cis der Interpretation von Stenlake, während die Acidität der Carboxylgruppe abweichend davon nicht, wie zu erwarten, zu- sondern abnimmt. Inwieweit das Vorliegen eines Konformationsisomerengemisches für diese Tatsachen verantwortlich ist, kann anhand dieser Betrachtungen nicht entschieden werden.

Stenlake zog bei der Untersuchung der 4-Aminocyclohexancarbonsäure nur die Basekonstanten heran und weist darauf hin, dass es zweifelhaft sei, ob die p_K-Werte als bezeichnend für die Konfiguration angesehen werden können.

III. IR-Spektren und die Untersuchung des räumlichen Baues der synthetisierten isomeren 4-Carbäthoxycyclohexylamide

Wie nachstehend auf Seite 36ff ersichtlich, wurden folgende Verbindungen IR-spektroskopisch untersucht:

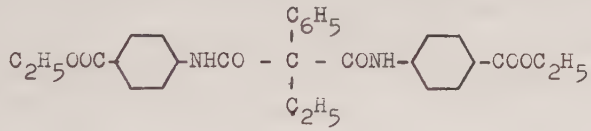
(V)



cis
trans

α-Phenylbuttersäure-(cis- und trans-4-carbäthoxycyclohexylamid)

(VI)



cis ---------- cis

Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid)

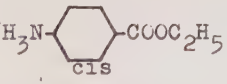
trans ---------- trans

Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-(trans-4-carbäthoxycyclohexylamid)

cis ---------- trans

Äthyl-phenyl-malonsäure-cis.trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid)

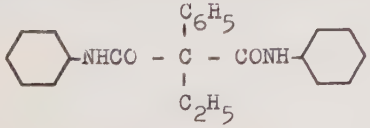
(VII)



cis
trans

cis- und trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin-hydrochlorid

(VIII)



Äthyl-phenyl-malonsäure-dicyclohexylamid

a) Spezieller Vergleich

Phenylabsorptionen

Die in KBr aufgenommenen Amide cis-trans-VI und VIII weisen die für monosubstituiertes Benzol angegebenen Banden im Bereich 700-705cm^{-1} und 745-752cm^{-1} (CH-Waggingschwingung) auf. Die im Bereich von 1000-1100cm^{-1} und 1125-1175cm^{-1} zu erwartenden schwachen Absorptionsbanden werden, wie der Vergleich mit cis- und trans-VII zeigt, durch Banden des Cyclohexylaminrestes verdeckt. Die aromatische -C=C- Valenzschwingung erscheint in cis-trans-VI und VIII schwach bei 1600 cm^{-1}. Ebenso kommt die Phenylbande bei 1500cm^{-1} nur als Schulter heraus. Die =CH-Valenzschwingung ist als schwache Bande bei 3050 bis 3060cm^{-1} zu erkennen.

Die CH-Valenz-, Deformationsschwingungen

Für die CH-Valenzschwingung findet man bei allen Amiden starke Banden bei 2940-2950cm^{-1} und 2860-2880cm^{-1}, die teilweise als Schulter erscheinen. Darüber hinaus ist in cis- und trans-V bzw. cis-cis-VI, trans-trans-VI und cis-trans-VI eine weitere Bande bei 2965cm^{-1} erkennbar. Die bei 1380cm^{-1} sowie die bei 1450cm^{-1} und 1470cm^{-1} teilweise als Schulter auftretenden Absorptionen mittlerer Intensität hängen vermutlich mit der CH-Deformationsschwingung der $-CH_2-$ und $C-CH_3$-Gruppe zusammen.

Die Absorptionen der $-COOC_2H_5$-Gruppe

Ein deutlicher Unterschied der stereoisomeren Diamide gibt sich in der Lage der -C-O- Valenzschwingung zu erkennen, die im Bereich von 1000-1300cm^{-1} allgemein als stärkste Bande auftritt und dem Einfluss der sterischen Anordnung der Estergruppen unterliegt.

Die zwischen 1180cm^{-1} und 1260cm^{-1} erscheinenden Banden, deren Zuordnung zur -C-O-Valenzschwingung durch ihre Abwesenheit im Dicyclohexylamid VIII gestützt wird, erfahren in der trans-Reihe gegenüber der cis-Reihe eine Verschiebung zu höheren Frequenzen, wobei deren Intensität abnimmt. Das Amid cis-V und

Diamid cis-cis-VI weisen eine starke Bande bei 1186cm^{-1} auf, die im Falle der entsprechenden trans-Verbindungen trans-V und trans-trans-VI bei 1255-1260cm^{-1} zu finden ist; in cis-trans-VI erscheinen beide Banden (1186cm^{-1} und 1255cm^{-1}). Das Esterhydrochlorid trans-VII liefert eine starke Absorption bei 1220cm^{-1} und eine schwächere bei 1180cm^{-1}, während das cis-Isomere eine sehr starke breite Bande bei 1180cm^{-1} zeigt.

Die C=O Banden der Estergruppen aller Amide sowie der Esterhydrochloride treten bei 1735cm^{-1} auf. Bei den in KBr aufgenommenen Spektren von cis-trans-VI spaltet die in Lösung einfach erscheinende Absorption zu einem Dublett bei 1725cm^{-1} und 1745cm^{-1} auf.

Die Absorptionen der -CONH- und -NH_3^+ -Gruppe

Die C=O Absorption der Amidgruppe (Amidbande I) erscheint in allen Amiden in Lösung bei 1675cm^{-1}, bei dem darüber hinaus in KBr aufgenommen cis-trans-Isomeren von VI und im Dicyclohexylamid VIII bei 1660cm^{-1}. Ferner gibt sich die NH-Deformationsschwingung (Amidbande II) von cis-V, trans-V, cis-cis-VI, trans-trans-VI und cis-trans-VI in gelöstem Zustand konstant bei 1500cm^{-1} zu erkennen, im festen Zustand zeigen cis-trans-VI und VIII eine Verschiebung nach 1530cm^{-1}.

Die trans-assoziierte und freie NH-Valenzschwingung sind bei den Diamiden cis-cis-VI, trans-trans VI und cis-trans-VI in Lösung als schwache Banden bei 3290cm^{-1} bzw. 3410cm^{-1} festzustellen, wobei die erstere gegenüber der letzteren eine etwas grössere Intensität aufweist. Bei den α-Phenylbuttersäureamiden cis-V und trans-V erscheinen die genannten Banden bei 3340cm^{-1} bzw. 3415-3420cm^{-1}. Demgegenüber zeigen cis-trans-VI und VIII in festem Zustand nur eine starke Absorption der trans-assoziierten NH-Valenzschwingung bei 3300-3320cm^{-1}.

In den Aminosäureester-hydrochloriden cis-VII und trans-VII erscheinen die NH_3^+-Valenzschwingung bei 2926cm^{-1}, die NH_3^+-Deformationsschwingung bei 1610cm^{-1}, die Aminosäurebande bei 1480cm^{-1} bzw. 1510cm^{-1} und die HCl-Bande bei 2040cm^{-1}.

b) Allgemeiner Vergleich

Der Vergleich des allgemeinen Kurvenverlaufs der stereoisomeren Amide lässt erkennen, dass die Spektren der jeweils einer Reihe angehörenden Verbindungen untereinander sehr ähnlich sind und dass das Diamid cis-trans-VI mehr Absorptionsbanden aufweist als die entsprechenden symmetrischen cis-cis- und trans-trans-Verbindungen.

Am deutlichsten lässt sich, wie bereits erwähnt, die unterschiedliche Konfiguration der isomeren Amide an der -C-O-Valenzschwingung erkennen, die als Gerüstschwingung sehr empfindlich gegenüber der Masse und Lage der daran befindlichen Gruppen ist. Die bei unseren Amiden beim Übergang von der cis- zur trans-Reihe festzustellende Bandenverschiebung von 1186 nach 1260cm^{-1} unter Abnahme der Intensität gestattete jedoch keine eindeutige Zuordnung zur a-bzw. e-Lage der Estergruppen.

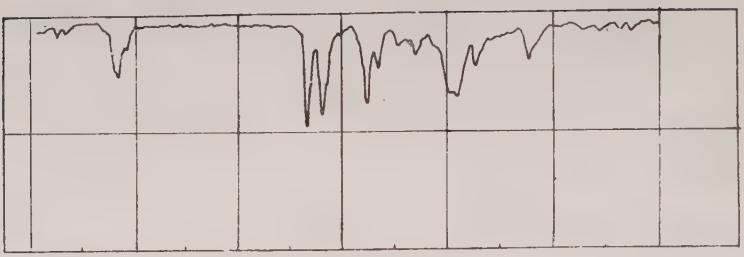
Im Gegensatz zu deren Frequenzänderungen ist auffällig, dass die Amidbande II, wenn auch deren Herkunft umstritten ist, nur beim Übergang vom festen in den gelösten Zustand verschoben ist.

Ferner beachte man die bei 1025cm^{-1} und 1040cm^{-1} auftretenden Banden. Während die 4-Carbäthoxycyclohexylamide der trans-Reihe (trans-V, trans-VI und cis-trans-VI) eine breite Bande mit zwei Maxima bei 1025cm^{-1} und 1040cm^{-1} aufweisen, ist bei den entsprechenden cis-Verbindungen eine breite Bande mit einem Maximum bei 1037-1042cm^{-1} zu finden. Die in KBr aufgenommenen Hydrochloride cis-VII und trans-VII weisen demgegenüber beide Absorptionen auf, deren relative Intensitäten sich beim Übergang von cis ⟶ trans umkehren. Das Dicyclohexylamid VIII zeigt eine scharfe Absorption bei 995cm^{-1}.

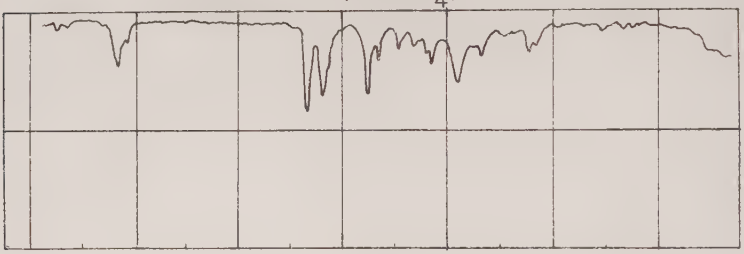
Weiterhin sei auf die im Bereich von 1100-1150cm^{-1} sowie von 1300-1400cm^{-1} auftretenden unterschiedlichen Absorptionen beider betrachteten Reihen hingewiesen. So erscheint in der cis-Reihe eine Bande mittlerer Intensität bei 1140cm^{-1}, die in der trans-Reihe nach 1130cm^{-1} unter Intensitätsabnahme verschoben ist. Das Diamid-cis-trans-VI zeigt beide der letztgenannten Absorptionen.

In ähnlicher Weise erfolgt beim Übergang von den cis- zu den trans-Verbindungen eine Verschiebung der Bande bei 1315cm^{-1} um 5-10cm^{-1} nach höheren Frequenzen.

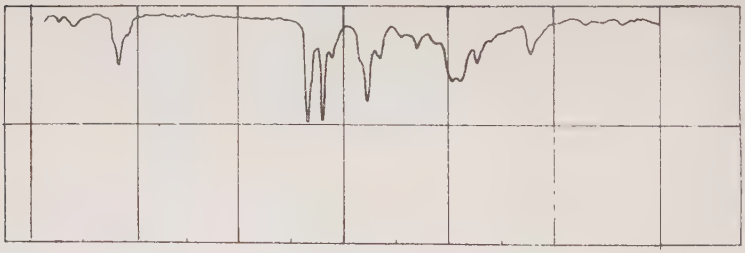
Die Ergebnisse der IR-spektroskopischen Untersuchung zeigen zunächst, dass die Verbindungen der cis- und trans-Reihe untereinander jeweils gleich konfiguriert sind und bestätigen damit die chemischen Befunde. Darüber hinaus deuten die Art der charakteristischen Frequenzverschiebung der Estergruppe und die auffällige Konstanz der Amidbande II beim Übergang von der cis- zur trans-Reihe darauf hin, dass sich die betrachteten isomeren 4-Carbäthoxycyclohexylamidkomponenten im gelösten Zustand wahrscheinlich überwiegend durch die axiale bzw. äquatoriale Lage der Estergruppen voneinander unterscheiden (vgl. Seite 27, Konformation a und c).



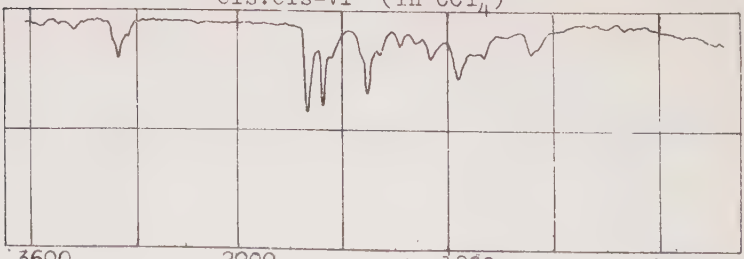
cis-V (in CCl_4)



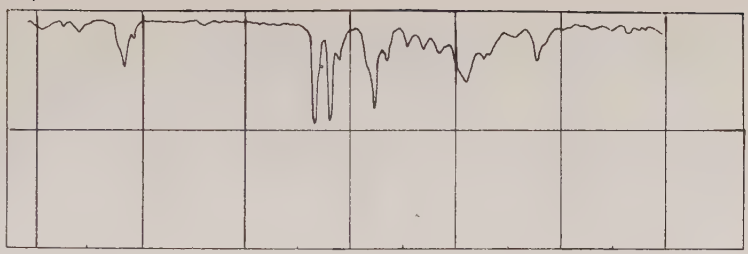
trans-V (in CCl_4)



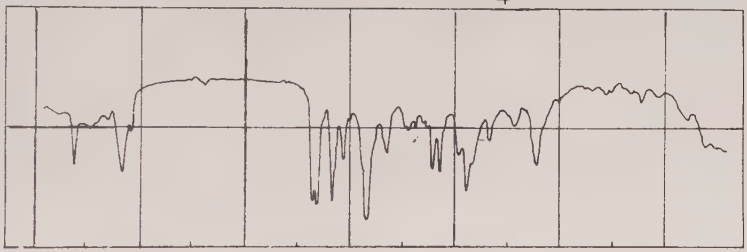
cis.cis-VI (in CCl_4)



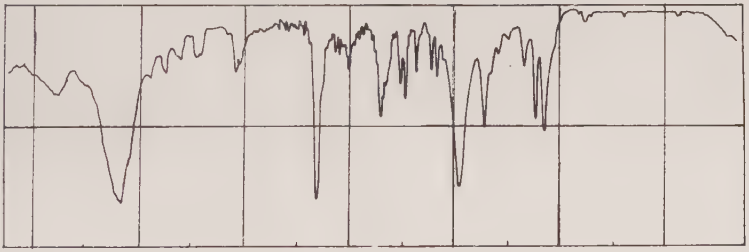
trans.trans-VI (in CCl_4)



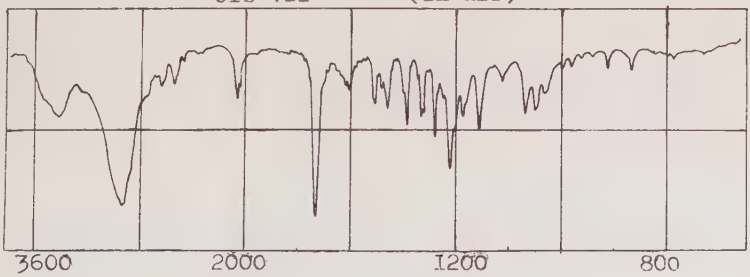
cis-trans-VI (in CCl_4)



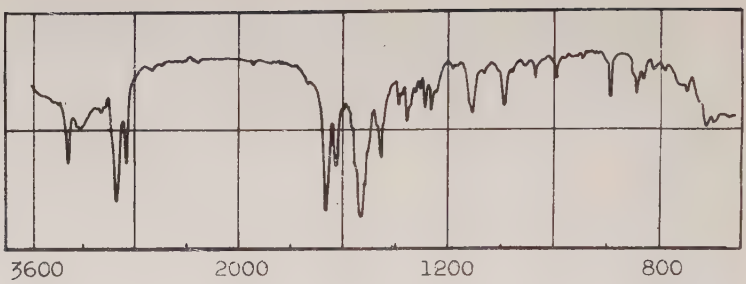
cis.trans-VI (in KBr)



cis-VII (in KBr)



trans-VII (in KBr)



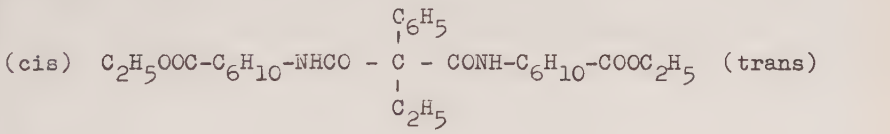
VIII (in KBr)

C. ZUSAMMENFASSUNG

Im Zusammenhang mit den seit längerer Zeit in unserem Institut durchgeführten Untersuchungen über die "cis-trans-Asymmetrie" diente die vorliegende Arbeit dem experimentellen Nachweis einer ausreichenden Molekülasymmetrie, die bei Anwesenheit zweier im Verhältnis der cis-trans-Isomerie zueinander stehender stereoisomerer Substituenten an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom vorhanden ist und eine messbare optische Aktivität hervorruft.

Mit der Synthese des Äthyl-phenyl-malonsäure-cis-trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamids) wurde ein geeigneter Vertreter dieses Verbindungstyps dargestellt, der gleichzeitig in seiner Eigenschaft als Acylderivat des 4-Carbäthoxycyclohexylamins mit den früher in unserem Institut bearbeiteten Cyclohexansubstitutionsprodukten in Beziehung stand.

Neben der ersteren Aufgabe war es daher das Ziel der Untersuchungen, Hinweise über den räumlichen Bau der stereoisomeren Molekülkomponenten zu erlangen.



Der Aufbau erfolgte durch stufenweise Umsetzung von Äthyl-phenyl-malonsäure (Aufhänger) mit cis- und trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin (Anhänger).

Ausgehend von der Äthylphenylmalonsäure führten wir zunächst die Darstellung und Isolierung des Halbchlorids nach anfänglich vergeblichen Bemühungen durch, das mit cis- bzw. trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin die entsprechenden cis- und trans-Monoamide lieferte. Letztere ergaben durch Einwirkung von p-Nitrophenol und N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid die Äthyl-phenyl-malonsäure-4-carbäthoxycyclohexylamid-p-nitrophenyl-ester, die jeweils mit einem weiteren 4-Carbäthoxycyclohexyl-

aminisomeren das (±)-cis-trans-, cis-cis-, und trans-trans-Diamid lieferten. Das symmetrische cis-cis- und trans-trans-Diamid wurden darüber hinaus aus dem Äthyl-phenyl-malonsäuredichlorid dargestellt.

Die Gewinnung der optischen Antipoden des cis-trans-Diamids erfolgte durch Spaltung des (±)-cis-Monoamids über die Chininsalze in Essigester in optische Antipoden und nachfolgende Umsetzung mit trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin zur optisch aktiven (+)- und (-)-Form des cis-trans-Diamids.

Die Konstitutionen der dargestellten Verbindungen wurden auf chemischem und spektroskopischem Wege sichergestellt. Die chemischen Beweise beruhen auf unabhängigen Synthesewegen und der Gewinnung der optisch aktiven Formen des cis-trans-Diamids.

Die IR-spektroskopischen Untersuchungen lassen durch regelmässige Verschiebungen charakteristischer Absorptionsbanden und durch Vergleich mit entsprechenden verwandten 4-Carbäthoxycyclohexylamin- bzw. Äthyl-phenyl-malonsäurederivaten erkennen, dass die jeweils der cis- und der trans-Reihe angehörenden Verbindungen untereinander gleich konfiguriert sind. Darüber hinaus liefern die IR-Spektren zugleich Hinweise bezüglich der vorherrschenden Konstellationen, die die acylierten 4-Carbäthoxycyclohexylamidkomponenten (Anhänger) im gelösten Zustand vermutlich einnehmen.

D. EXPERIMENTELLER TEIL

Versuche zur Verseifung des Äthyl-phenyl-malonsäure-diäthylesters zur freien Dicarbonsäure

Versuch 1: Verseifung mit alkoholisch-wässriger Natronlauge (zu Seite 8, Tabelle lfd.Nr. 3)

52g Äthyl-phenyl-malonsäure-diäthylester wurden mit 60g NaOH in 100 ml Wasser und 40 ml Methanol unter kräftigem Rühren auf dem siedenden Wasserbad 10 Stunden erhitzt. Das nach dem Stehen der Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur ausgefallene Natriumsalz der Dicarbonsäure wurde abfiltriert, mit wenig verdünntem Methanol gewaschen und in Wasser gelöst. Durch anschliessende Zugabe von verdünnter Salzsäure bis zum p_H1 schied sich die freie Dicarbonsäure als farbloser kristalliner Niederschlag ab, der nach dem Filtrieren mit Wasser gewaschen,getrocknet und nachfolgend einige Male mit warmen Benzol behandelt wurde. 28g.

Durch Einengen der alkalischen Reaktionslösung im Wasserstrahlvakuum und einigem Stehen in der Kälte konnte eine weitere geringe Menge des Natriumsalzes erhalten werden, das nach Aufarbeitung weitere 3,5g an Dicarbonsäure lieferte:
F. 161-162° (Zers.) Gesamtausbeute: 31,5g (75% d. Th.).

Versuch 2: Verseifung mit 84%igem KOH-Pulver (zu Seite 8,Tabelle lfd. Nr. 7)

52g des Diäthylesters wurden mit 48g 84%igem KOH-Pulver vermischt und 48 Stunden unter wiederholtem Rühren bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Gemisch wurde anschliessend mit 200 ml Wasser versetzt und die Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der nach dem Stehen über Nacht ausgefallene kristalline Anteil wurde sodann abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen dreimal mit siedendem Benzol extrahiert.
F. 150-153° (Zers.) Ausbeute: 36g (86% d. Th.) .

Versuch 3: Verseifung mit 100%igem KOH-Pulver

Zu 13g des Diäthylesters wurden in kleinen Anteilen unter Kühlung und Schütteln 12g KOH-Pulver gegeben. Nach kurzer Zeit setzte eine intensive Erwärmung der Mischung ein, die nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen wurde. Die entstandene Äthyl-phenyl-essigsäure wurde nach Zugabe von Wasser und konz. Salzsäure bis zum p_H1 als gelbes Öl erhalten, das nach dem Ausäthern und weiterer üblicher Aufarbeitung nach Behandlung mit A-Kohle aus Petroläther schwach gelbliche Kristalle vom F. 42° lieferte. (Lit. [6] F. 42°).
Ausbeute: 7,5g (92% d.Th.) an Äthyl-phenyl-essigsäure.

Versuch 4: Verseifung des Äthyl-phenyl-malonsäure-diäthylesters zum Monoäthylester

5g Äthyl-phenyl-malonsäure-diäthylester wurden mit 10g KOH in 40 ml 75%igem Methanol fünf Tage bei Raumtemperatur unter wiederholtem Umschütteln aufbewahrt. Im Verlaufe dieser Zeit waren die anfänglich ungelösten Anteile des Diäthylesters in Lösung gegangen. Die Lösung wurde anschliessend im Vakuum eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure versetzt. Der innerhalb von 12 Stunden auskristallisierte Anteil des Monoesters (1,5g) lieferte aus Alkohol-Ligroin farblose Kristalle vom F. 94-95°.

Die Mutterlauge wurde eingeengt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Das nach üblicher Aufarbeitung der ätherischen Lösung erhaltene Öl lieferte aus Alkohol-Ligroin einen weiteren Anteil des Malonsäuremonoäthylesters von 0,5g.
F. 94° (Lit. [6] F. 94°)
Ausbeute: 2g (45% d.Th.).

Daneben wurden durch Eindampfen der Mutterlauge 0,7g Äthyl-phenyl-essigsäure gewonnen, die aus Petroläther gereinigt, den F. 40-41° zeigten.

Versuch 5: Decarboxylierung der Äthyl-phenyl-malonsäure zur Äthyl-phenyl-essigsäure (α-Phenylbuttersäure)

10g Äthyl-phenyl-malonsäure vom F. 162° wurden unter Verwendung eines offenen Gefässes für die Dauer von 15 Minuten im Ölbad auf 170° unter ständigem Rühren erhitzt. Beim Schmelzpunkt der Dicarbonsäure setzte eine intensive CO_2-Entwicklung ein, nach deren Beendigung ein schwach gelblich gefärbtes Öl resultierte. Letzteres wurde in siedendem Petroläther gelöst, mit A-Kohle behandelt und durch einiges Stehen in der Kälte zur Kristallisation gebracht. F. 42° . Der Mischschmelzpunkt mit den aus Versuch 3 und 4 erhaltenen Präparaten betrug: F. 42° .
Ausbeute: 7,5g (95% d. Th.).

Versuch 6: Darstellung von Äthyl-phenyl-malonsäure-monochlorid

a) Aufarbeitung bei 20°

15g Äthyl-phenyl-malonsäure wurden mit 90ml abs. Äther übergossen und nach Zugabe von 10,5g frisch destilliertem $SOCl_2$ (Molverhältnis 1:1,25) 12 Stunden auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt. Die anfänglich ungelösten Anteile an Dicarbonsäure waren im Verlaufe von 45 Minuten vollständig in Lösung gegangen. Die Reaktionslösung wurde anschliessend im Wasserstrahlvakuum auf dem Wasserbad bei 20° Badtemperatur eingedampft und der ölige Rückstand mit ca. 150 ml niedrigsiedendem Petroläther versetzt, worauf sich nach einiger Zeit 3g des Ausgangsproduktes abschieden. Nach dem Filtrieren wurde das Lösungsmittel zur Beseitigung von noch vorhandenem $SOCl_2$ wiederum bei 20° im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Petroläther aufgenommen, mit A-Kohle behandelt und die Lösung soweit eingeengt, dass aus Ihr nach einigem Aufbewahren bei 0° das Halbchlorid in farblosen Würfeln auskristallisierte. F. 58° (Zers.) Ausbeute: 10g (77% d.Th.).

b) Aufarbeitung bei 40°

10g Äthyl-phenyl-malonsäure lieferten durch 6-stündiges Kochen mit 8,5g $SOCl_2$ (Molverhältnis 1:1,5) in 60ml Äther auf dem Wasserbad nach dem Eindampfen der Reaktionslösung im

Vakuum bei 30° Wasserbadtemperatur ein Öl, aus dem durch Zugabe von 100 ml Petroläther nach einiger Zeit 2,2g der Ausgangssäure zurückerhalten wurden. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei ca. 40° Wasserbadtemperatur abgezogen, wonach 7,5g eines öligen Säurechloridgemisches hinterblieben, aus dem auch aus niedrigsiedendem Petroläther kein kristalliner Anteil erhalten werden konnte.

7g des öligen Säurechloridgemisches wurden in 10ml Chloroform zu 8,5g Cyclohexylamin in 90ml Chloroform unter Kühlung hinzugetropft. Nach 6-stündigem Stehen wurde die Reaktionslösung im Vakuum auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und in der in a) beschriebenen Weise aufgearbeitet, wobei neben 4g Äthyl-phenyl-malonsäure-monocyclohexylamid I vom F. 132° (vgl. Versuch 16) 3,5g α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamin II vom F. 118-120° (vgl. Versuch 17) isoliert wurden.

Bei der Destillation des rohen Säurechlorids wurde unter starker Gasentwicklung ein Öl vom Kp. 50-61°/0,2mm gebildet, aus dem mit Cyclohexylamin ausschliesslich das α-Phenylbuttersäurecyclohexylamid II vom F. 118-120° erhalten wurde.

Versuch 7: Äthyl-phenyl-malonsäure-monomethylester

1g des Monochloris vom F. 58° wurde in 25ml abs. Methanol eingetragen und nach dem Stehen über Nacht das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, der Monomethylester mit $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt und wie üblich weiter aufgearbeitet. Zur Reinigung wurde der Monomethylester aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. Kristalle vom F. 88-89° (Zers.) (Lit. [38] F. 90-91°). Ausbeute: 0,9g (84% d.Th.).

$C_{12}H_{14}O_4$ (222,23)	Ber.:	64,8% C	6,3% H
	Gef.:	64,8% C	6,4% H
		64,7%	6,2%

Versuch 8: Decarboxylierung von Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid zum α-Phenylbuttersäurechlorid

2,3g Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid vom F. 58° wurden in einem offenen Gefäss auf dem Ölbad 10 Minuten auf 60-65° erwärmt und das erhaltene Decarboxylierungsprodukt direkt weiterverarbeitet (vgl. Versuch 17b).

Versuch 9: Darstellung von cis- und trans-4-Aminocyclohexan-carbonsäure

a) 10g p-Aminobenzoesäure wurden in 150ml Wasser suspendiert und nach Zugabe von 1g PtO_2 (Adams-Katalysator) bei Raumtemperatur in einer Schüttelente von 300ml Inhalt hydriert. Nach 4 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet und die Substanz vollständig in Lösung gegangen. Die wässrige Lösung wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators im Vakuum bis nahe zur Trockene eingeengt und das Gemisch der hydrierten Aminosäuren mit Äthanol-Äther vollständig abgeschieden. 9g.

Zur Trennung der Isomeren wurde das Gemisch in 45ml Wasser gelöst und die Lösung nach der Behandlung in der Siedehitze mit A-Kohle mit 50ml Äthanol versetzt. Es setzte alsbald die Abscheidung der cis-Form ein, zu deren vollständiger Abtrennung in Abständen jeweils dreimal 50ml Alkonol hinzugefügt wurden. Die nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank erhaltenen Kristalle der c i s - Form wurden zur Reinigung aus Wasser-Alkohol umgelöst. F. 294°.
Ausbeute: 3g (29% d.Th.).

Zur Gewinnung der trans-Form wurde die Mutterlauge im Wasserstrahlvakuum auf 15ml eingeengt und anschliessend zunächst mit 75ml abs. Äthanol, dann mit 5ml Äther versetzt. Das über Nacht ausgeschiedene Rohprodukt lieferte nach der Behandlung seiner konzentriert wässrigen Lösung mit A-Kohle in der Siedehitze nach dem Einengen auf 20ml im Vakuum und der Zugabe von 100ml Äthanol und 5ml Äther, die noch von Nebenprodukten begleitete t r a n s -4-Aminocyclohexancarbonsäure in farblosen Kristallen,

die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol-Äther den F. ab 250° zeigten.
Ausbeute: 5g

Nach weiterem sechsmaligem Umkristallisieren wurde unter beträchtlichen Substanzverlusten eine Probe erhalten, die sich ab 390° gelb zu färben begann.

b) 60g p-Aminobenzoesäure wurden in 900ml Wasser in Gegenwart von 6g PtO_2 bei 25° in einer 2-Literflasche mit Einleitungsaufsatz unter Wasserstoff geschüttelt. Während der Wasserstoffaufnahme, die nach 6 Stunden zum Stillstand kam, betrug die Temperatur der wässrigen Lösung 26-28°. Das zunächst erhaltene Gemisch der entstandenen Hydrierungsprodukte (55g) lieferte nach weiterer analoger Aufarbeitung und Trennung, wie unter a) beschrieben, die c i s -4-Aminocyclohexancarbonsäure vom F. 295° (aus Wasser-Alkohol) (19g = 30% d.Th.) und 35g eines die t r a n s -verbindung enthaltenden Gemisches vom F. ab 238°.

Derivate:

a) cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-hydrochlorid

1g cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure vom F. 294° wurden mit 10ml 10%-iger Salzsäure in einer Porzellanschale auf dem siedenden Wasserbad bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Alkohol gelöst und nach dem Filtrieren das Hydrochlorid durch Zugabe von Äther ausgefällt. Farblose Kristalle vom F. 217° (Lit. [11] F. 217°).
Ausbeute: 1g (81% d.Th.).

b) trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure-hydrochlorid

3g der trans-Säure wurden analog der cis-Form mit 20ml 10%iger Salzsäure eingedampft und der noch feuchte Rückstand 12 Stunden über KOH im Vakuumexsiccator getrocknet. Das erhaltene ölig-kristalline Produkt wurde in 40ml Alkohol gelöst und das trans-Hydrochlorid durch Zugabe von Äther ausgefällt.
F. 279-281° (Lit. [11] F. 273°)
Ausbeute: 2g (53,5% d.Th.) .

c) cis-4-Acetylamino-cyclohexancarbonsäure

1g der cis-Säure wurden auf dem Wasserbad mit Essigsäure-Acetanhydrid behandelt und das Acetylierungsprodukt aus Essigester-Petroläther umkristallisiert.
F. 145-146° (Lit.[11] F. 145-146°).

d) trans-4-Acetylamino-cyclohexancarbonsäure

1g der rohren trans-Säure lieferten analog der cis-Form nach anschliessendem mehrtätigen Stehen über KOH die trans-Acetylverbindung, die aus Essigester-Äther umkristallisiert den F. 233-234° zeigte. (Lit.[11] F. 234°).

e) cis-Benzoylamino-cyclohexancarbonsäure

2g cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure wurden mit 1,6ml Benzoylchlorid in Natronlauge geschüttelt und das entstandene Benzoylderivat mit Salzsäure aus der alkalischen Reaktionslösung ausgefällt. Farblose Kristalle aus Alkohol vom F. 200-201°
(Lit.[11] F. 200°).

f) trans-4-Benzoylamino-cyclohexancarbonsäure

Die Darstellung des trans-Benzoylderivates erfolgte in gleicher Weise wie die der cis-Form. F. 271-272° aus Alkohol
(Lit.[11] F. 272°).

Versuche zur Veresterung der isomeren 4-Amino-cyclohexancarbonsäuren

Versuch 10: Darstellung von cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-äthylester über das Säurechlorid

a) aus der freien cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure

1) 2g cis-Säure vom F. 294° wurden mit 16g frisch destilliertem $SOCl_2$ versetzt und nach Beendigung der sofort eintretenden Gasentwicklung auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt. Im Verlaufe von 1 Stunde trat eine grünlich-braune Ver-

färbung der Reaktionslösung ein, die daraufhin im Vakuum eingedampft wurde. Der dunkel gefärbte Rückstand wurde mit abs. Alkohol übergossen und nach dem Stehen über Nacht und anschliessendem Filtrieren, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es hinterblieb eine tief dunkelgrüne Masse, aus der mit Alkohol und Äther kein kristallines Produkt isoliert werden konnte.

2) 6g cis-Säure vom F. 294° wurden in 10ml Chloroform suspendiert und nach Zugabe von 20g reinem Thionylchlorid 72 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand zur Beseitigung anhaftender Reste an Thionylchlorid zweimal mit jeweils 40ml Petroläther versetzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterblieb eine farblose kristalline Substanz, die zu 80ml abs. Athanol gegeben wurde. Nach dem Stehen über Nacht wurde die alkoholische Lösung vollständig eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und aus der filtrierten Lösung das cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-äthylester-hydrochlorid mit Äther ausgefällt, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther in farblosen Blättchen vom F. 194° anfiel. (Lit. [12] F. 193-194°).
Ausbeute: 7,5g (86% d.Th.)
$C_9H_{18}ClNO_2$ (207,69) Ber.: 6,7% N
Gef.: 6,9% N

b) aus dem Hydrochlorid der cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure

6,8g des cis-Hydrochlorids vom F. 217° wurden mit 10ml Chloroform und 20g Thionylchlorid 2 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt und nachfolgend wie unter a) weiter umgesetzt und aufgearbeitet. F 194°. Mischschmelzpunkt mit dem nach a) dargestellten cis-Aminosäureester-hydrochlorid: F. 194°.
Ausbeute: 7g (89% d.Th.).

Versuch 11: Veresterung von cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure mit alkoholischer Salzsäure

5g der cis-Aminosäure vom F. 295° wurden in 200ml alkoholischer Salzsäure gelöst und die Lösung nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in

Chloroform gelöst, das Lösungsmittel wieder abdestilliert und nach erneutem Lösen des Rohproduktes in Chloroform, das Hydrochlorid des cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-äthylesters nach dem Filtrieren der Lösung mit A-Kohle durch Äther ausgefällt. Aus Alkohol+Äther Blättchen vom F. 194°. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Versuch 10 dargestellten Produkt betrug: F. 194°. Ausbeute: 6,5g (90% d.Th.).

Versuch 12: Überführung des Hydrochlorids des cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-äthylesters in den freien Aminosäureester

7g des cis-Esterhydrochlorids vom F. 194° wurden in 30ml über P_2O_5 getrocknetem Chloroform gelöst und die Lösung zunächst mit 10ml einer bei 0° mit Ammoniak gesättigten Chloroformlösung unter Eiskühlung versetzt. Es wurde vom ausgefallenen NH_4Cl nach 5 Minuten abfiltriert und die Operation solange wiederholt, bis auf Zusatz einiger Tropfen NH_3-gesättigten Chloroforms keine Trübung mehr auftrat. Anschliessend wurde die Chloroformlösung mit A-Kohle filtriert und auf dem Wasserbad bei 20° Badtemperatur im Vakuum eingedampft. Zur Beseitigung anhaftender Reste Ammoniak wurde der Rückstand noch zweimal in Chloroform aufgenommen und zur Trockene eingeengt und der hinterbleibende ölige freie Äthylester direkt zur weiteren Umsetzung verwandt.

Eine Probe des freien cis-Esters führte nach dem Eindampfen mit 10%iger Salzsäure ausschliesslich zum cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure-hydrochlorid vom F. 217°.

Versuch 13: Darstellung von trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester-hydrochlorid über das Säurechlorid

a) aus der freien trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure

4g der trans-Aminosäure vom Zers.-Punkt ab 250° wurden mit 16g Thionylchlorid in 25ml Chloroform 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 60ml abs. Alkohol eingetragen. Aus der alkoholischen Lösung wurde nach der in Versuch 10a beschriebenen Aufarbei-

tungsweise der trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure-äthylester als Hydrochlorid in farblosen Blättchen erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther und Alkohol-Äther den F. 202-206° zeigten.
Ausbeute: 3g (52% d.Th.).
$C_9H_{18}ClNO_2$ (207,69) Ber.: 6,7% N
Gef.: 6,9% N

b) aus dem Hydrochlorid der trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure

2g des trans-Hydrochlorids vom F. 279-281° wurden mit der siebenfachen Menge Thionylchlorid 4 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt, das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 50ml Benzol behandelt und nach dessen Abdampfen das rohe Säurechlorid in 50ml abs. Alkohol eingetragen. Die alkoholische Lösung wurde nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wie üblich aufgearbeitet, das Aminosäureester-hydrochlorid zur Reinigung in Alkohol gelöst und durch Zugabe von Äther abgeschieden. F. 202-206° .
Ausbeute: 1,8g (83% d.Th.).

Versuch 14: Veresterung von trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure mit alkoholischer Salzsäure

a) 39g der trans-Aminosäure vom Zers.-Punkt ab 238° wurden in der in Versuch 11 beschriebenen Weise mit 1000ml alkoholischer Salzsäure verestert und aufgearbeitet, und das aus Chloroform mit Äther ausgefällte Hydrochlorid des trans-Esters aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Blättchen vom F. 202-204°. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Versuch 13 dargestellten Produkt betrug: F. 202-204°.
Ausbeute: 23,5g (42% d.Th.).

b) Neben dem trans-Ester-hydrochlorid vom F. 202-206° wurde durch Eindampfen der Mutterlauge ein Öl erhalten, aus dem sich aus Benzol nach der Behandlung mit A-Kohle geringe Mengen eines nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther bei 155-160° schmelzenden Produktes abschieden. Nach mehrtägigem Stehen kristallisierten aus der filtrierten Lösung teilweise

Nadeln (4g), die aus Benzol gereinigt den F. 196-198° zeigten. Die Substanz stellt ein Hydrochlorid dar, das 58,2% N, 8,9% H und 4,2% N enthielt.

Versuch 15: Überführung des Hydrochlorids des trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure-äthylesters in den freien Aminosäureester

5g des trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure-äthylester-hydrochlorids vom F. 202-206° wurden in Chloroform mit Ammoniak in analoger Weise wie die entsprechende cis-Verbindung zum freien Aminosäureester übergeführt.

Der erhaltene freie Aminosäureester lieferte nach dem Eindampfen mit 10%iger Salzsäure auf dem siedenden Wasserbad 3,8g des Hydrochlorids der 4-Aminocyclohexancarbonsäure vom F. 279-281°.

Versuche zur Darstellung der Äthyl-phenyl-malonsäure-monocyclohexylamide

Versuch 16: Darstellung von Äthyl-phenyl-malonsäure-monocyclohexylamid(I)

a) in Gegenwart von überschüssigem Cyclohexylamin

1) 2g Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid vom F. 58° wurden in 20ml Chloroform unter Rühren zu 1,8g Cyclohexylamin (Molverhältnis 1:2) in 20ml Chloroform allmählich bei 0° hinzugetropft und die Reaktionslösung anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Chloroform verdünnt, dreimal mit verdünnter Salzsäure gewaschen, und mit 10%iger Sodalösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, wobei das Monoamid I als ein nach kurzer Zeit kristallisierendes Öl ausfiel. Es wurde anschliessend mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 auf dem Wasserbad bei 20° Badtemperatur im Vakuum eingedampft. Aus Benzol-Ligroin umgelöst, wurden farblose Kristalle vom F. 132° (Zers.) erhalten.

Ausbeute: 1,75g (68,5% d.Th.).
$C_{17}H_{23}NO_3$ (289,36) Ber.: 4,8% N
Gef.: 5,0, 5,2% N

Neben dem Malonsäureamid I wurden aus der mit Sodalösung extrahierten organischen Phase nach deren Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und dem Abdestillieren des Lösungsmittels 0,4g seines Decarboxylierungsproduktes des α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamid(II) erhalten, das aus Ligroin umkristallisiert den F. 118-120° zeigte.
$C_{16}H_{23}NO$ (245,35) Ber.: 78,3% C; 9,4% H; 5,7% N
Gef.: 77,8% C; 9,2% H; 6,0% N

2) Zu 2,5g Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid in 25ml Chloroform wurden 2,2g Cyclohexylamin (Molverhältnis 1:2) in 5 ml Chloroform bei 0° langsam unter Rühren hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur im Vakuum bei 20° auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand wie unter 1) aufgearbeitet. Aus Essigester-Ligroin Kristalle vom F. 132° (Zers.).
Ausbeute: 2,5g (76% d.Th.).

Aus der ätherischen Lösung wurden in analoger Weise wie bei 1) 0,2g α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamid II vom F. 118-120° isoliert.

b) in Gegenwart von Pyridin

0,9g Cyclohexylamin und 0,72g Pyridin wurden in 10ml Benzol zu 2g Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid in 20ml Chloroform unter Eiskühlung langsam hinzugegeben, wobei sich die Lösung gelb färbte. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Kristalle vom F. 132° (Zers.).
Ausbeute: 0,51g (20% d.Th.).

Daneben wurden 0,89g α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamid vom F. 118-120° isoliert.

Die gleichen Ergebnisse wurden bei Verwendung von Ligroin anstelle von Chloroform und der Acylierung unter Eis-Kochsalz-

kühlung erzielt. Hierbei schied sich intermediär ein gelber amorpher Niederschlag ab, bei dem es sich offenbar um das Acylpyridiniumsalz handelte. Beim Erwärmen einer Probe der Reaktionslösung auf Raumtemperatur war deutlich das Entweichen von CO_2 festzustellen.

c) in Gegenwart von Triäthylamin

0,9g Cyclohexylamin und 1,0g Triäthylamin wurden mit 2g Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid (Molverhältnis 1:1,1:1) in der unter a) beschriebenen Weise zu I umgesetzt. Kristalle aus Essigester-Ligroin vom F. 132° (Zers.).
Ausbeute: 1,48g (58% d.Th.).

Neben I wurden 0,49g α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamid II vom F. 118-120° erhalten.

Versuch 17: Darstellung von α-Phenylbuttersäure-cyclohexylamid(II)

a) durch Decarboxylierung von Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-cyclohexylamid(I)

1g I wurde im Ölbad langsam auf 140° bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung erhitzt und das entstandene Öl nach dem Erkalten aus Ligroin umkristallisiert. Die Schmelz- und Mischschmelzpunkte mit den nach Versuch 16a-c erhaltenen Präparaten betrugen: F. 118-120°.
Ausbeute: 0,8g (94% d.Th.).

b) aus α-Phenylbuttersäurechlorid

1,8g des nach G.S. Skinner und J.F. Perkin [39] sowie in Versuch 8 erhaltenen Chlorids lieferten durch allmähliches Eintropfen zur Lösung von 2g Cyclohexylamin (Molverhältnis 1:2,05) in 30ml Chloroform bei 0° nach Aufarbeitung 2g (83% d.Th.) II vom F. 118-120° (Ligroin). Mischschmelzpunkt mit den nach Versuch 19a-c sowie nach a) erhaltenen II: F. 118-120°.

Versuch 18: Racem. Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxy-cyclohexylamid)(III)

6,5g Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid vom F. 58° wurden in 50ml Chloroform zur Lösung von cis-4-Carbäthoxycyclohexylamin

(aus 7,15g seines Hydrochlorids vom F. 194°) und 5,8g Triäthylamin (Molverhältnis 1:1,2:2) in 100 ml Chloroform, das über P_2O_5 getrocknet war, bei 0° innerhalb von 45 Minuten unter Rühren hinzugetropft. Nach weiterem 0,5-stündigem Rühren und Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 10%iger Salzsäure, sodann mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Phase schied sich bei langsamer Zugabe von verdünnter Salzsäure bis zum p_H1 das Monoamid III als zähes Öl ab, das mit Äther extrahiert wurde. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bei 20° Wasserbadtemperatur eingedampft. Das aus Essigester-Ligroin oder Benzol umkristallisierte III zeigte den F. 116-117° (Zers.).
Ausbeute: 7g (67% d.Th.).
$C_{20}H_{27}NO_5$ (361,41) Ber.: 66,4% C; 7,5% H;
Gef.: 66,5%, 66,8%; 7,0%, 7,3% H

Neben III wurden aus der Chloroformlösung 1,1g α-Phenylbuttersäure-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid) vom F. 91-92° isoliert.

Versuch 19: Racem. Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(trans-4-carbäthoxy-cyclohexylamid) (IV)

6,5g Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-chlorid wurden mit trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 7,15g seines Hydrochlorids vom F. 202-204°) und 5,8g Triäthylamin in gleicher Weise wie der cis-Aminosäureester (Versuch 18) in IV übergeführt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Essigester-Ligroin oder Benzol gereinigt Kristalle vom F. 130-131° (Zers.).
Ausbeute: 6,3g (61% d.Th.).
$C_{20}H_{27}NO_5$ (361,41) Ber.: 66,4%C; 7,5%H; 3,9%N;
Gef.: 66,2%,65,9%C; 7,4%,7,2%H; 4,1%,4,3%N

Versuch 20: α-Phenylbuttersäure-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid)

a) durch Decarboxylierung des Monoamids III

1g des Monoamids III vom F. 116-117° wurden im Ölbad unter Rühren auf 120-125° Badtemperatur erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung resultierte ein farbloses Öl, das aus Ligroin

kristallisierte. F. 91-92°.
Ausbeute: 0,84g (96% d.Th.).
$C_{19}H_{27}NO_3$ (317,42) Ber: 4,4% N;
Gef: 4,9% N

b) aus α-Phenylbuttersäurechlorid

1g α-Phenylbuttersäurechlorid [39] wurden bei 0° in 10ml Chloroform zu cis-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 1,2g seines Hydrochlorids) und 0,5g Pyridin in 50ml Chloroform unter Rühren hinzugetropft und nach dem Stehen über Nacht wie üblich aufgearbeitet. F. 91-92°. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach a) sowie dem in Versuch 18 erhaltenen Präparat betrug: F. 91-92°.

Versuch 21: α-Phenylbuttersäure-(trans-4-carbäthoxycyclohexyl-amid

a) durch Decarboxylierung des trans-Monoamids IV

1g des Monoamids IV vom F. 130-131° lieferten durch Erhitzen im Ölbad auf 135-140° Ölbadtemperatur analog der cis-Verbindung aus Ligroin Kristalle vom F. 98-99°.
Ausbeute: 0,85g (97% d.Th.).

b) aus α-Phenylbuttersäurechlorid

1g des Chlorids [39] wurde in gleicher Weise wie bei Versuch 20b mit trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin zum entsprechenden Amid umgesetzt. Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem nach a) erhaltenen Amid: F. 98-99°.

Versuch 22: Äthyl-phenyl-malonsäure-dianilid

2g des Dichlorids [40] in 10ml Benzol wurden unter Kühlung zu 3,1g Anilin (Molverhältnis 1:4) in 40ml Benzol getropft. Nach dem Stehen der Lösung über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Sodalösung gewaschen und die ätherische Lösung nach dem Trocknen über Na_2SO_4 im Vakuum eingedampft. Zur Reinigung wurde das erhaltene

Rohprodukt aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. F. 98-100°.
Ausbeute: 2,3g (82% d.Th.).
$C_{23}H_{22}N_2O_2$ (358,42) Ber.: 7,8% N
Gef.: 7,8%, 8,0% N

Versuche zur Darstellung von Äthyl-phenyl-malonsäure-dicyclohexylamid

Versuch 23: Äthyl-phenyl-malonsäure-dicyclohexylamid aus Äthyl-phenyl-malonsäure-dichlorid

5g des Dichlorids [40] wurden in 50ml Chloroform zur Lösung von 4,0g Cyclohexylamin und 4,1g Triäthylamin (Molverhältnis 1:2:2) in 75ml über P_2O_5 getrocknetem Chloroform allmählich unter Rühren hinzugetropft. Nach anschliessendem Stehen der Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde zunächst aus Äther, dann aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. Nadeln vom F. 137-138°.
Ausbeute: 5,5g (73% d.Th.)
$C_{23}H_{34}N_2O_2$ (370,51) Ber.: 7,5% N
Gef.: 7,1% N

Versuch 24: Äthyl-phenyl-malonsäure-dicyclohexylamid aus dem Monoamid I

a) über das Säurechlorid

2g des Monoamids I wurden mit 10g Thionylchlorid 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschliessend das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum bei 20-25° Wasserbadtemperatur abgezogen. Der Rückstand wurde in 20ml getrocknetem Chloroform gelöst und zur Lösung von 2,75g Cyclohexylamin in 20ml Chloroform unter Eiskühlung langsam hinzugegeben. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt zunächst aus Äther, dann aus Benzol-Ligroin oder Essigester-Ligroin umkristallisiert. Nadeln vom F. 135-137°. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Versuch 23 erhaltenen Diamid betrug: F. 135-137°.
Ausbeute: 2g (78% d.Th.).
$C_{23}H_{34}N_2O_2$ (370,51) Ber.: 7,5% N
Gef.: 7,5%, 7,6% N

Neben dem Dicyclohexylamid wurden aus der Ätherlösung 0,1g α-Phenylbuttersäurecyclohexylamid II vom F. 118-120° isoliert.

b) über den p-Nitrophenylester

Zur Lösung von 1,5g des Monoamids I und 0,8g p-Nitrophenol in 50ml Essigester wurden bei 0° 1,1g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Die sogleich einsetzende Reaktion gab sich durch die Abscheidung des schwer löslichen N.N'-Dicyclohexylharnstoffs zu erkennen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschliessend bei 0° mit 0,5g Cyclohexylamin (Molverhältnis 1:1,1:1) versetzt und 16 Stunden bei 20° belassen. Die nicht umgesetzten Anteile an Carbodiimid wurden durch Zugabe einiger Tropfen Essigsäure zersetzt, der ausgeschiedene Harnstoff abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Zur Aufarbeitung wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung zunächst mehrmals mit 10%iger Sodalösung, dann mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Dicyclohexylamid wurde aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit den nach Versuch 23 und nach a) dargestellten Produkten: F. 135-137°.
Ausbeute: 1,2g (62,5% d.Th.).

Versuch 25: Umsetzung von Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-cyclohexylamid mit Cyclohexylamin nach der Anhydridmethode

Zu einer im Eis-Kochsalzbad gekühlten Lösung von 3g Monoamid I und 2,15g Triäthylamin (Molverhältnis 1:2) in 100ml abs. Tetrahydrofuran wurden 1,13g Chlorameisensäureäthylester hinzugegeben, wobei sofort Triäthylammoniumchlorid ausfiel. Nach 15 Minuten bei -15° wurden 1,3g Cyclohexylamin in 10ml Tetrahydrofuran allmählich hinzugetropft, wobei die Temperatur auf -3° stieg. Die Reaktionsmischung wurde weitere 15 Minuten im Eis-Kochsalzbad belassen, dann das Lösungsmittel nach 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung mit verdünnter Salzsäure und darauf mit Sodalösung geschüttelt.

Nach dem Trocknen der Lösung über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand nach dem Lösen in Benzol mit Petroläther versetzt, worauf sich eine geringe Menge des Diamids abschied. F. 135-137°.
Ausbeute: 0,3g (20% d.Th. auf umgesetztes Monoamid bezogen).
Aus der wässrigen alkalischen Lösung wurden 1,8g I zurückerhalten.

Neben dem Diamid wurden durch Eindampfen der Mutterlauge 1g Cyclohexylcarbaminsäure-äthylester vom F. 57° aus Petroläther isoliert.

Versuch 26: Umsetzung von Äthyl-phenyl-malonsäure-monocyclohexylamid mit Cyclohexylamin in Gegenwart von N.N'-Dicyclohexyl-carbodiimid

a) in Tetrahydrofuran

2,7g Monoamid I wurden in 20ml Tetrahydrofuran gelöst und zur Lösung von 0,92g Cyclohexylamin und 1,9g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid (Molverhältnis 1:1:1) in 30ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach kurzer Zeit begann zunächst Dicyclohexylharnstoff auszufallen, dann setzte die Kristallisation des Cyclohexylammoniumsalzes von I ein. Nach 1,5-tätigem Stehen wurde die Lösung filtriert und das erhaltene Cyclohexylammoniumsalz (3,3g = 93% d.Th.) aus Essigester umkristallisiert. F. 155-160° (Zers.).

Das gleiche Ergebnis wurde bei Verwendung von Acetonitril oder Essigester als Lösungsmittel erzielt.

b) in Methylenchlorid

Zur Lösung von 3g I in 20ml Methylenchlorid wurden bei 0° zunächst 2,15g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid und nach 4-5 Minuten 1,0g Cyclohexylamin (Molverhältnis 1:1:1) in 30ml Methylenchlorid hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde nach 16-stündigem Stehen bei Raumtemperatur mit wenig Essigsäure zur Zersetzung nicht umgesetzten Carbodiimids versetzt, der Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und mit Methylenchlorid verdünnt.

Anschliessend wurde mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Sodalösung gewaschen, das Lösungsmittel über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Essigester-Ligroin gereinigt. F. 135-137°.
Ausbeute: 0,7g (18% d.Th.).

Aus der sodaalkalischen Lösung wurden nach Aufarbeitung 1,8g des Monoamids I zurückgewonnen.

Versuche zur Darstellung von Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-cis-, -bis-trans-, und -cis.trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid)

Versuch 27: Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid

2,5g Äthyl-phenyl-malonsäuredichlorid wurden in 10ml Chloroform zur Lösung von 3,4g cis-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester und 1,6g Pyridin (Molverhältnis 1:2:2) in 30ml über P_2O_5 getrockneten Chloroform bei 0° unter Rühren hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde weitere 20 Minuten im Eisbad belassen und nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur zur Aufarbeitung mit Chloroform verdünnt, sodann mit verdünnter Salzsäure, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterblieb ein zähflüssiges Öl, aus dem durch Chromatographie an Al_2O_3 in Alkohol-Ligroin 1:9 und Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin das cis-Diamid vom F. 92-93° isoliert wurde. Der Mischschmelzpunkt mit α-Phenylbuttersäure-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid) vom F. 91-92° betrug: F. 73-79°.
Ausbeute: 3,5g (67% d.Th.).

Versuch 28: Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-(trans-4-carbäthoxycyclohexylamid

2,5g Äthyl-phenyl-malonsäure-dichlorid wurden mit 3,4g trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin in Gegenwart von 1,6g Pyridin (Molverhältnis 1:2:2) in Chloroform analog wie in Versuch 27 zum trans-trans-Diamid übergeführt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Al_2O_3 in Alkohol-Ligroin 1:9 gereinigt. Aus Essigester-Ligroin Kristalle vom F. 87-88°. Mischschmelzpunkt

mit dem cis-cis-Diamid vom F. 91-92°: F. ab 80°.
Ausbeute: 3,1g (59% d.Th.).

Versuch 29: Umsetzung von Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid(III) zu Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid)

Zu einer Lösung von 2g des cis-Monoamids III vom F. 116-118° in 17ml Essigester (0,32 molar) wurden nach Zugabe von 0,9g p-Nitrophenol (20% Überschuss) bei 0° 1,14g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Die Reaktionslösung wurde nach weiterem 0,5-stündigen Kühlen 8 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschliessend mit der Lösung von cis-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 1,2g seines Hydrochlorids) (Molverhältnis 1:1,17:1:1,05) in 5ml Essigester unter Eiskühlung versetzt. Nach dem Stehen der Reaktionsmischung über Nacht, nachfolgender Zugabe einiger Tropfen Essigsäure und dem Abfiltrieren des ausgefallenen Harnstoffs wurde der Essigester im Vakuum bei 20° Wasserbadtemperatur abgezogen. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit 5%iger Salzsäure, verdünnter Sodalösung sowie Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bei 20° eingedampft. Es hinterblieb ein noch von p-Nitrophenol begleitetes Rohprodukt (2,5g), das in 5ml Alkohol gelöst an 30g Al_2O_3 in Alkohol-Ligroin (1:9) chromatographiert wurde. Zur weiteren Reinigung wurde aus Essigester-Ligroin umkristallisiert. Feine Nadeln vom F. 91-92°.
Ausbeute: 2,1g (74% d.Th.).

$C_{29}H_{42}N_2O_6$ (514,64) Ber.: 67,7% C; 8,2% H;
Gef.: 68,2% C; 8,4% H

Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Versuch 27 dargestellten Diamid betrug: F. 91-92°. Mischschmelzpunkt mit α-Phenylbuttersäure-(cis-4-carbäthoxycyclohexyamid) vom F. 91-92°: F. 73-79°.

Versuch 30: Überführung von Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(trans-4-carbäthoxycyclohexylamid)(IV) in Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-(trans-4-carbäthoxycyclohexylamid)

2g des trans-Monoamids IV vom F. 130-131° wurden mit 0,9g

p-Nitrophenol, 1,14g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid und trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin wie in Versuch 29 umgesetzt, wobei jedoch anstelle von Essigester Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet wurde. Das rohe Diamid wurde an 30g Al_2O_3 in Alkohol-Ligroin chromatographiert. Aus Essigester-Ligroin Nadeln vom F. 88-90°. Mischschmelzpunkt mit dem nach Versuch 29 erhaltenen Produkt: 87-88°.
Ausbeute: 1,8g (74,5% d.Th.).
$C_{29}H_{42}N_2O_6$ (514,64) Ber.: 5,4% N;
Gef.: 5,2%, 5,3% N

Aus der sodaalkalischen Lösung wurden 0,3g des trans-Monoamids IV zurückerhalten.

Versuch 31: Darstellung von (±)-Äthyl-phenyl-malonsäure-cis.trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamin)

a) aus racem. cis-Monoamid III

2g racem. cis-Monoamid III wurden analog wie in Versuch 29 zunächst mit 0,9g p-Nitrophenol und 1,14g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 18ml Essigester umgesetzt und nachfolgend mit trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 1,3g seines Hydrochlorids) behandelt. Nach Chromatographie an 30g Al_2O_3 in Alkohol-Ligroin (1:9) und der Reinigung aus Essigester-Ligroin wurde ein kristallines Pulver vom F. 79-81° erhalten.
Ausbeute: 2g (70,5% d.Th.).
$C_{29}H_{42}N_2O_6$ (514,64) Ber.: 5,4% N;
Gef.: 5,4%, 5,3% N

b) aus dem trans-Monoamid IV

Die Überführung von 2g trans-Monoamid IV zum cis-trans-Diamid erfolgte mit 0,9g p-Nitrophenol, 1,14g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid und cis-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 1,3g seines Hydrochlorids) in Essigester in der in Versuch 29 beschriebenen Weise. F. 78-80° aus Essigester-Ligroin. Mischschmelzpunkt mit dem nach a) dargestellten cis-trans-Diamid: F. 78-80°.
Ausbeute: 2,1g (74% d.Th.).

Versuche zur Spaltung von (±)-Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid) (III) in optische Antipoden

Versuch 32: Versuchte Spaltung des (±)-cis-Monoamids III über das Brucinsalz

Zur Lösung von 10g des (±)-cis-Monoamids III in 30ml Äther wurden 12,95g Brucin in 150ml Alkohol gegeben. Nach eintätigem Stehen bei 0° wurde die 1. Fraktion abgetrennt. Die Mutterlauge lieferte nach dem Verdünnen mit 200 ml Äther in 2 Tagen bei 0° einen zweiten kristallinen Anteil. Analog konnte eine 3. Fraktion erhalten werden. Die Lösung hinterliess nach dem Eindampfen im Vakuum einen öligen Anteil, der in 20ml Alkohol gelöst und durch Zugabe von Äther zum grössten Teil kristallisierte. Es wurden erhalten:

1. Fraktion: F. 133-135°.7,2g, $[\alpha]_D^{20}$ -18,5° (c=2 in $CHCl_3$)
2. Fraktion: F. 135-137°.8,5g, $[\alpha]_D^{20}$ -18,5° (c=2 in $CHCl_3$)
3. Fraktion: F. 134-136°.4,1g, $[\alpha]_D^{20}$ -18,5° (c=2 in $CHCl_3$)
4. Fraktion: F. 135-137°.2,5g, $[\alpha]_D^{20}$ -18,4° (c=2 in $CHCl_3$)

Die Fraktionen 1-4 wurden jeweils in Wasser-Äther suspendiert, mit 5%iger Salzsäure zerlegt. Zur Aufarbeitung wurde die ätherische Lösung mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt, das Monoamid hieraus mit Salzsäure abgeschieden und nach der Aufnahme in Äther wie üblich isoliert. Es resultierte aus den Fraktionen 1-4 ausschliesslich die (±)-Form vom F. 116-117° $[\alpha]_D^{20}$ 0,0° (c=2,0 in $CHCl_3$).

Versuch 33: Versuchte Spaltung des (±)-cis-Monoamids III mit 1-α-/2-Hydroxynaphthyl-(1)/-benzylamin, Ephedrin, Cinchonin und Strychnin

1-α-/2-Hydroxynaphthyl-(1)/-benzylamin lieferte in Alkohol bzw. Alkohol-Äther und Essigester ein öliges Salz, das sich allmählich unter Zersetzung rötlich-braun verfärbte und das Monoamid nach Zerlegung (±)- III unter grösseren Substanzverlusten zurücklieferte.

0,912g Ephedrin ergaben mit 2g (±)-III in 60ml Äther ein öliges Salz, das weder aus Wasser, Tetrahydrofuran, Alkohol-Äther, Essigester-Äther zur Kristallisation gebracht werden konnte und bei stufenweiser Fällung mit Äther oder Ligroin nach anschliessender Zerlegung der einzelnen Fraktionen (±)-III zurücklieferte.

Chinchonin und Strychnin lieferten in Alkohol unvollständig oder keine Salze und kristallisierten nach einiger Zeit als freie Basen aus den Lösungen aus.

Versuch 34: Spaltung des (±)-cis-Monoamids III als Chininsalz in optische Antipoden

1) 16g (±)-III wurden in 350ml Äther zur Lösung von 14,3g Chinin in 500ml Äther und 30ml Äthanol gegeben und die nach 5 Stunden bei Raumtemperatur ausgefallenen Kristalle abfiltriert (10g). Aus Essigester umkristallisiert zeigten sie den F. 145-146° (Zers.), 8g. $[\alpha]_D^{20}$ -102,6° (c=2,0 in $CHCl_3$).
Ein weiterer kristalliner Anteil von 5,7g wurde nach 40-stündigem Stehen isoliert. Aus Essigester, 4g vom F. 146-147° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$ -97,8° (c=2,0 in $CHCl_3$).
$C_{20}H_{27}NO_5 \cdot C_{20}H_{24}N_2O_2$ (685,5) Ber.: 6,13% N;
Gef.: 5,98% N

Zur Gewinnung der (+)-Form wurde die Mutterlauge im Vakuum bei 20° Badtemperatur eingeengt, die nach zweitägigem Aufbewahren bei 0° auskristallisierten geringen Anteile abfiltriert und anschliessend das nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibende ölige (+)-Salz weiterverarbeitet. 13g.

2) Zerlegung des (-)- und (+)-Chininsalzes

a) 7g des (-)-Chininsalzes von $[\alpha]_D^{20}$ -102,6° wurden in Wasser suspendiert und nach Zugabe von Äther mit 5%iger Salzsäure zerlegt. Die ätherische Lösung wurde mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt, das (-)-cis-Monoamid hieraus mit verdünnter Salzsäure ausgefällt, in Äther aufgenommen und das Lösungsmittel nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 im Vakuum bei 20° abgezogen. Nach dem Umkristallisieren

aus Essigester-Petroläther wurden 3,1g des (-)-cis-Monoamids erhalten: F. 117-120° (Zers.).

$[\alpha]_D^{20}$-6,0° (α=-0,24°.c=0,200g in 10ml $CHCl_3$, d=2dm), $[M]_D^{20}$-21,7°

$[\alpha]_D^{20}$+5,0° (α=+0,20°.c=0,200g in 10ml Äthanol), $[M]_D^{20}$+18,1°

Die Zerlegung von 4g des (-)-Chininsalzes $[\alpha]_D^{20}$-97,8° ergab 1,8g des (-)-cis-Monoamids: F. 118-120° (Zers.).

$[\alpha]_D^{20}$-6,5° (α=-0,26°.c=0,200g in 10ml $CHCl_3$, d=2dm), $[M]_D^{20}$-23,5°

$[\alpha]_D^{20}$+5,5° (α=+0,22°.c=0,200g in 10ml Äthanol, d=2dm), $[M]_D^{20}$+19,9°

$C_{20}H_{27}NO_5$ (361,41) Ber.: 3,87% N;
Gef.: 3,60% N

b) In analoger Weise lieferten 12g des (+)-Chininsalzes nach der Zerlegung mit 5%iger Salzsäure und Aufarbeitung 5,3g (+)-cis-Monoamid III vom F. 117-119° (Zers.).

$[\alpha]_D^{20}$+7,5° (α=+0,3°.c=0,200g in 10ml $CHCl_3$, d=2dm), $[M]_D^{20}$+27,1°

$[\alpha]_D^{20}$-6,2° (α=-2,5°.c=0,200g in 10ml Äthanol, d=2dm), $[M]_D^{20}$-22,4°

$C_{20}H_{27}NO_5$ (361,41) Ber.: 3,87% N;
Gef.: 3,86% N

Umsetzungen von (+)- und (-)-Äthylphenylmalonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamin

Versuch 35: (+)- und (-)-Äthyl-phenyl-malonsäure-cis.trans-bis-(4-carbäthoxycyclohexylamid)

a) (+)-Form

2g (+)-cis-Monoamid III vom $[\alpha]_D^{20}$ + 7,5° wurden zunächst mit 0,9g p-Nitrophenol in Gegenwart von 1,14g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 17ml über P_2O_5 getrocknetem Essigester und nachfolgend mit trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 1,2g seines Hydrochlorids vom F. 202-206°) in 5ml Essigester in der gleichen Weise wie die (±)-Form (Versuch 31) umgesetzt. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgte durch zweimalige Chromatographie an 25g Al_2O_3 in Äthanol-Ligroin (1:9) und mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin. F. 114-116°. Ausbeute: 1,95g (69% d.Th.).

$[\alpha]_D^{20}$ +1,3° (α=0,13°.c=0,500g in 10ml $CHCl_3$, d=2dm), $[M]_D^{20}$ +6,7°

$C_{29}H_{42}N_2O_6$ (514,64) Ber:67,68% C; 8,22% H; 5,44% N;
Gef:67,80% C; 8,21% H; 5,54% N

b) (-)-Form

2,0g (-)-cis-Monoamid III vom $[\alpha]_D^{20}$ -6,5° wurden mit 0,9g p-Nitrophenol, 1,14g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid und trans-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 1,2g seines Hydrochlorids) in 20ml Essigester wie unter a) in das (+)-cis-trans-Diamid übergeführt und das Rohprodukt (2,75g) chromatographiert und aus Essigester-Ligroin umkristallisiert. F. 115-116°. Mischschmelzpunkt mit der (+)-Form: F. ab 87°.
Ausbeute: 1,6g (56% d.Th.).

$[\alpha]_D^{20}$ -1,1° (α=-0,11°.c=0,595g in 10ml $CHCl_3$, d=2dm), $[M]_D^{20}$ -5,6°

$C_{29}H_{42}N_2O_6$ (514,64) Ber.: 67,68% C; 8,22% H; 5,44% N;
Gef.: 67,55% C; 8,30% H; 5,13% N

Versuch 36: Umsetzung von (+)- und (-)-Äthyl-phenyl-malonsäure-mono-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid) mit cis-4-Carbäthoxycyclohexylamin

a) 1,5g (-)-cis-Monoamid III vom $[\alpha]_D^{20}$ -6,0° lieferten mit 0,71g p-Nitrophenol, 0,86g N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid sowie cis-4-Carbäthoxycyclohexylamin (aus 1,2g seines Hydrochlorids) (Molverhältnis 1:1:1:1,4) in 20ml Essigester nach der in Versuch 29 angegebenen Darstellungs- und Aufarbeitungsweise das Äthyl-phenyl-malonsäure-bis-(cis-4-carbäthoxycyclohexylamid) vom F. 90-91° (Essigester-Ligroin), F. 88-89° (Benzol-Ligroin).
Ausbeute: 1,43g (67% d.Th.).

Die optische Drehung betrug bei c=0,506g in 10ml $CHCl_3$ α=0°
$C_{29}H_{42}N_2O_6$ (514,64) Ber.: 67,68% C; 8,22% H; 5,44% N;
Gef.: 67,61% C; 8,40% H; 5,39% N

b) Analog wie nach a) wurde das Bis-(cis-Diamid) ausgehend von 1,5g (+)-cis-Monoamid vom $[\alpha]_D^{20}$ +7,5° dargestellt.

F. 90-91° (Essigester-Ligroin). Die optische Drehung wurde mit 1g in 10ml $CHCl_3$ untersucht: $\alpha = 0°$.
Ausbeute: 1,4g (65,5% d.Th.).

LITERATURVERZEICHNIS

1) R. Riemschneider, Antrittsvorlesung "Molekulare Asymmetrie und cis-trans-Asymmetrie" an der Universität Berlin vom 5.2.1948, und Vortrag a.d. "Intern. Kongress f. Reine u. Angew. Chemie" in Zürich am 26.7.1955 Referatenband, S. 28

2) R. Riemschneider u. Mitarb., Mh. Chemie 85, (1954), 273

3) R. Riemschneider u. Mitarb., Mh. Chemie 88, (1957),1099

4) R. Riemschneider, Angew. Chem. 67 (1955), 788

5) E. Ott, Dissertation, Strassburg 1909

6) E. Tassilly, A. Belot, M. Descombes, Compt. rend. Acad.Sci. 186, (1928), 149; C. 1928, I, 1174

7) A. Einhorn u. A. Meyenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, (1894), 2833

8) J. Houben u. A. Pfau, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, (1916), 2294

9) L. Orthner u. R. Hein, Biochem. Z. 262, (1933), 461

10) G. Wendt, Chem. Ber. 75, (1942), 425

11) E. Ferber u. H. Brückner, Chem. Ber. 76, (1943), 1019

12) R.K. Patel u. O. Gisvold, J. Amer. Pharm. Assoc. 42, (1953), 321

13) G. Hillmann, Z. Naturforsch. 1, (1946), 682

14) Houben-Weyl, "Methoden d. organ. Chemie", Bd.VIII/3,S.491

15) R.A. Boissonnas, Helv. chim. Acta 34, (1951), 874

16) Th. Wieland u. H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. 572, (1951), 190

17) J.C. Sheehan u. G.P. Hess, J. Amer. chem. Soc. 77, (1955), 1067

18) H.G. Khorana, Chem. and Ind. 1955, 1087

19) J.C. Sheehan u. M. Goodmann, G.P. Hess, J. Amer. chem. Soc. 78, (1956), 1367

20) D.F. Elliott u. D.W. Russel, Biochem. J. 66, (1957), 49P

21) M. Bodanszky, Nature 175, (1955), 685

22) H. Schwartz u. F.M. Bumpus, J. Amer. chem. Soc. 81, (1959), 890

23) G.P. Hess u. R.J. Stedman, J. Amer. chem. Soc. 78, (1956), 5954
24) R. Riemschneider u. Mitarb., Mh. Chemie 91, (1960), 1024
25) D. Kirstein, Diplomarbeit 1957
26) D.H.R. Barton u. R.C. Cookson, Quart. Rev. (chem. Soc., London), 10, (1956), 44ff.
27) S.B. Hendrick u. C. Bilicke, J. Amer. chem. Soc. 48, (1926), 3006
28) O. Hassel u. H. Viervoll, Acta chem. scand. 1, (1947), 149, 929
29) R.S. Rasmussen, J. chem. Physics 11, (1943), 249
30) K.W.F. Kohlrausch, Z. physik. Chem. B 31, (1936)
31) J.G. Aston, S.C. Schumann, H.L. Fink, P.M. Doty, J. Amer. chem. Soc. 63, (1941), 2029
32) C.W. Beckett, K.S. Pitzer, R. Spitzer, J. Amer. chem. Soc. 69, (1947), 2488
33) R. Riemschneider, Österr. Chemiker-Ztg. 55, (1954),108ff.
34) D.H.R. Barton, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027ff.
35) A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofmann u. H.H. Günthard, Helv. chim. Acta 37, (1954), 2039ff.
36) J.B. Stenlake, Chem. and Ind. 1953, 1089
37) L.J. Bellamy, "Ultrarotspektrum u. chem. Konstitution",1955
38) P.J. Scheuer, S.G. Cohen, J. Amer. chem. Soc. 80, (1958), 4933
39) G.S. Skinner, J.F. Perkin,jr., J. Amer. chem. Soc. 72, (1950), 5569
40) S.B. Speck, J. Amer. chem. Soc. 74, (1952), 2876 .

LEBENSLAUF

Ich wurde am 12. Januar 1924 als Sohn des Kaufmanns Walter Kirstein in Berlin geboren.

Von 1931 bis 1944 besuchte ich Grund- und Oberschulen und legte im Februar 1944 an der Oberschule des Landschulheims Hohenlychen, Kreis Templin, die Reifeprüfung ab.

Nach meiner Militärdienstzeit und Kriegsgefangenschaft von 1944-1948 studierte ich von 1949 bis 1958 an der Freien Universität Berlin Chemie. Im Juni 1953 legte ich die Diplomvorprüfung und im Februar 1958 die Diplomhauptprüfung in Chemie ab.

Die Anfertigung meiner Dissertation erfolgte am Institut für Biochemie der Freien Universität Berlin in den Jahren 1958 bis 1962.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Prof.:
W. Broser, J.E. Hiller, H. Lassen, W. Lautsch, R. Lorenz, G. Manecke, K. Plieth, M. Richter, R. Riemschneider, G. Schenck, B. Schmidt, I.N. Stranski und K. Ueberreiter.